

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde der
Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

**Anxiolytische Effekte von Imepitoin bei Hunden mit
generalisierten Angststörungen**

von Barbara Stefanie Forster, geb. Heß
aus Regensburg

München 2018

Aus dem Veterinärwissenschaftlichen Department der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Lehrstuhl für Tierschutz, Verhaltenskunde, Tierhygiene und Tierhaltung

Arbeit angefertigt unter der Leitung von
Univ.-Prof. Dr. Dr. Michael H. Erhard

**Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Reinhard K. Straubinger, Ph.D.

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Dr. Michael H. Erhard

Korreferent/en: Prof. Dr. Susanne Lauer

Tag der Promotion: 10. Februar 2018

Für meinen Ehemann René

und meine Familie Edeltraud, Josef und Christina Heß

Weil ihr immer für mich da seid

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT	3
1.	Angstverhalten.....	3
1.1.	Mögliche Reaktionen auf Bedrohung: Die vier „F’s“	3
1.2.	Verhaltensweisen als Indikatoren für Angst bei Hunden	3
1.3.	Angsteinflößende Stimuli	5
2.	Verhaltenstests	6
3.	Cortisol	7
4.	Imepitoin (Pexion®)	10
III.	TIERE, MATERIAL UND METHODEN	15
1.	Versuchsteilnehmer: Rekrutierung der Hund-Halter-Gespanne	16
2.	Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme.....	16
3.	Besitzerfragebogen	18
4.	Allgemeinuntersuchung	18
5.	Blutuntersuchung	19
6.	Utensilien für den Verhaltenstest.....	20
7.	Studienmedikation.....	21
7.1.	Verum und Placebo	21
7.2.	Verblindung	21
7.3.	Verabreichung der Studienmedikamente	21
8.	Verhaltenstest	22
8.1.	Testgelände bzw. -räume	22
8.2.	Vorbereitung und Durchführung der Verhaltenstests.....	23
8.3.	Ablauf des Verhaltenstests	23
8.3.1.	Teil 1 des Verhaltenstests	23
8.3.1.1.	Situation 1: Passant	24
8.3.1.2.	Situation 2: Begrüßung des Hundehalters	24
8.3.1.3.	Situation 3: Ansprache des Hundes	24
8.3.1.4.	Situation 4: Anbieten eines Leckerchens	24

8.3.1.5.	Situation 5: Anfassen des Hundes	24
8.3.1.6.	Situation 6: Berührung des Hundes durch den Besitzer	25
8.3.1.7.	Situation 7: Ein Ball rollt auf den Hund zu	25
8.3.1.8.	Situation 8: Betrunkener torkelt und lallt	25
8.3.1.9.	Situation 9: Klatschen	25
8.3.1.10.	Situation 10: Anstarren	25
8.3.1.11.	Situation 11: Regenschirm	26
8.3.1.12.	Situation 12: Klapperdosen	26
8.3.1.13.	Situation 13: Holzpuppe	26
8.3.2.	Teil 2 des Verhaltenstests	26
8.4.	Auswertung des Verhaltenstests	27
8.4.1.	Ausschluss von der Auswertung	27
8.4.2.	Auswertung der Videoaufzeichnungen	28
8.4.3.	Auswertung der Situationen im Einzelnen	28
9.	Einteilung in Angsttypen	29
10.	Besitzerfragebogen am Ende der Studie	30
11.	Verhaltensberatung nach Studienende	31
12.	Statistik	31
IV.	ERGEBNISSE	32
1.	Demographie	32
1.1.	Rasse	32
1.2.	Alter	32
1.3.	Geschlecht	33
2.	Angsttypen	34
3.	Blutergebnisse	34
4.	Ergebnisse der klinischen Untersuchung	35
5.	Nebenwirkungen	35
6.	Effekte auf den Serum-Cortisolwert	36
6.1.	Cortisolwerte der Behandlungsgruppen an Tag 0	36
6.2.	Korrelation von Cortisolwert an Tag 0 und Angsttyp	37
6.3.	Cortisolwerte an Tag 3 und relative Unterschiede	37

6.4.	Cortisolwerte der Hunde bezogen auf die Angsttypen.....	38
7.	Effekte auf das Verhalten	42
7.1.	Effekte auf das Verhalten in allen Situationen.....	42
7.2.	Effekte auf das Verhalten in den Alltags-, Bedrohungs- und Geräuschsituationen	42
7.2.1.	Alltagssituationen	42
7.2.2.	Bedrohungssituationen	43
7.2.3.	Geräuschsituationen	43
7.2.4.	Keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.....	43
7.3.	Darstellung der Verhaltensveränderungen in einer Heatmap.....	44
8.	Ergebnisse des Besitzerfragebogens am Ende der Studie	45
8.1.	Beschreibung von Verhaltensänderungen	46
8.2.	Beurteilung der Verhaltensänderung anhand einer Skala	47
V.	DISKUSSION	49
1.	Diskussion der Methoden	49
1.1.	Konzept des Verhaltenstests.....	49
1.2.	Wahl der Stimuli	50
1.3.	Auswertung des Verhaltenstests.....	51
1.4.	Verhaltensweisen als Indikatoren für Angst bei Hunden	52
1.5.	Einteilung der Hunde in Kategorien.....	54
1.6.	Beschwichtigungssignal „Licking intentions“	55
2.	Diskussion der Effekte auf den Serum-Cortisolwert	56
3.	Diskussion der Effekte auf das Verhalten	60
4.	Diskussion der Ergebnisse des Fragebogens am Ende der Studie.....	61
VI.	ZUSAMMENFASSUNG.....	62
VII.	SUMMARY	64
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	66
IX.	ANHANG	80
X.	DANKSAGUNG	112

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AWG	Average Weekly Global Scores
AWR	Average Weekly Reaction Scores
BCS	Body Condition Score
C-BARQ	Canine Behavioral Assessment and Research Questionnaire
GABA	γ -aminobutyric acid (γ -Aminobuttersäure)
GABA _A - Rezeptor	γ -Aminobuttersäure-A-Rezeptor
KFZ	Kapilläre Füllungszeit
Max.	Maximum
Min.	Minimum
PANAS	Positive and Negative Activation Scale
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)

I. EINLEITUNG

Bei Angstverhalten kann es sich um Normalverhalten zum Selbstschutz vor Bedrohungen handeln (HYDBRING-SANDBERG et al., 2004); es wird jedoch zum Problem, wenn es dauerhaft und exzessiv auftritt und nicht (mehr) in Relation zum auslösenden Stimulus steht (THOMPSON, 1998).

Verhaltensprobleme aufgrund von pathologischem Angstverhalten sind bei Hunden mittlerweile weit verbreitet. Befragungen von Besitzern ergaben je nach Studie, dass 25% (BLACKWELL et al., 2013) bzw. 38% (KÖHLER, 2005) der Hunde ängstlich seien bzw. dass 82% der Hunde vor etwas Angst haben (PDSA, 2011). Auswertungen der behandelten Fälle in verhaltenstherapeutischen Kliniken oder Praxen ergaben Fallzahlen von 13% (MILLSOPP et al., 2012), 24% (BAMBERGER und HOUP, 2006) oder 33% (KÖHLER, 2005) mit Problemen aufgrund von Angst, Furcht oder Phobien sowie 22% mit Problemen aufgrund von Angstaffgression (BAMBERGER und HOUP, 2006). O. g. Zahlen enthalten zum Teil auch Fälle von Trennungsangst.

Eine Phobie wird dabei definiert als eine schwerwiegende, anhaltende und übertriebene Angst vor bestimmten Objekten oder Situationen. Die Folge ist häufig eine sog. „Panik Attacke“ (SHERMAN und MILLS, 2008).

Die Begriffe Furcht und Angst werden in der Literatur oft austauschbar verwendet, da beide als emotionale Reaktionen auf aversive Reize gelten (BLACKWELL et al., 2013). An anderen Stellen wird dennoch unterschieden zwischen Furcht und Angst:

Furcht ist eine Emotion als Reaktion auf die Wahrnehmung einer gegenwärtigen Gefahr (JONES und BOISSY, 2011) und ist neben Verhaltensänderungen wie Flucht, Vermeidungs- oder Verteidigungsverhalten verbunden mit körperlichen Symptomen wie z. B. Tachykardie, Hypersalivation oder Blasen- oder Darmentleerung (SHERMAN und MILLS, 2008; BLACKWELL et al., 2013).

Angst wird definiert als emotionale Reaktion auf eine bevorstehende oder potentielle Gefahr oder Ungewissheit (HERRON et al., 2008; JONES und BOISSY, 2011). Die Ursache für die Angst ist nicht immer offensichtlich (WALKER et al., 1997). Angst ist ebenfalls verbunden mit physiologischen

Symptomen wie z. B. einer Beschleunigung von Atmung und Herzfrequenz, vasomotorischen Veränderungen, Zittern, Speicheln, Schwitzen, sowie mit Änderungen im Verhalten (SHERMAN und MILLS, 2008; BLACKWELL et al., 2013). Zum großen Problem wird Angstverhalten bei Angstaggression, Trennungsangst und Zwangsstörungen sowie bei generalisierten Angststörungen (IBÁÑEZ und ANZOLA, 2009).

Ein weiterer – messbarer – Effekt von Angst oder Furcht besteht in einer Erhöhung des Cortisolwerts aufgrund des aus der Angst resultierenden Stresses (HYDBRING-SANDBERG et al., 2004; DRESCHER und GRANGER, 2005; BLACKWELL et al., 2013). Cortisol ist ein wichtiger Indikator für physiologische Veränderungen aufgrund von Stress (BEERDA et al., 1997; BEERDA et al., 1998; HENNESSY et al., 2001; DIVERIO et al., 2016; FRANZINI DE SOUZA et al., 2017). Chronischer Stress kann das Immunsystem, das kardiovaskuläre System, den Stoffwechsel und das Verhalten der betroffenen Individuen negativ beeinflussen (MARQUES et al., 2010).

Angst, Furcht und Phobien haben somit schwerwiegende psychische und physische Folgen. Sie beeinträchtigen nicht nur das Wohlbefinden des betroffenen Hundes (BLACKWELL et al., 2013; STELLATO et al., 2017) und des Tierhalters, sondern belasten durch die daraus resultierenden Verhaltensstörungen, z. B. aufgrund von Trennungsangst und Geräuschangst, auch massiv die Mensch-Tier-Beziehung (SHERMAN und MILLS, 2008). Begleithunde mit unerwünschten Verhaltensweisen – z. B. aufgrund von Angstverhalten – laufen auch eher Gefahr, in Tierheime abgegeben zu werden (MILLER et al., 1996). Neuere Studien lassen sogar vermuten, dass der Stress aufgrund einer Angststörung negative Auswirkungen auf die Lebenserwartung der betroffenen Hund haben könnte (DRESCHER, 2010).

Generalisierte Angststörungen sind Behandlungsbedürftige Erkrankungen. In schweren Fällen reichen oftmals eine Optimierung der Haltungsbedingungen sowie verhaltenstherapeutische Maßnahmen zur Therapie nicht aus, sodass in Kombination damit eine unterstützende medikamentöse Behandlung erforderlich ist (HERRON et al., 2008).

Die Erforschung des Potenzials von Imepitoin (Pexion[®]) zur Therapie von generalisierten Angststörungen war das Ziel der vorliegenden Studie.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Angstverhalten

1.1. Mögliche Reaktionen auf Bedrohung: Die vier „F’s“

Wenn Säugetiere mit Bedrohungen konfrontiert werden, werden physiologische Mechanismen im Körper in Gang gesetzt und die Tiere zeigen entsprechende Verhaltensmuster (ÖHMAN und MINEKA, 2001). Bereits im Jahr 1987 beschrieb Marks die „vier F’s“ als mögliche Reaktionen, wie Tiere auf Bedrohungen reagieren können (MARKS, 1987):

- „Flight“: Rückzug, Flucht, Vermeidung der Bedrohung
- „Freezing“: Erstarren
- „Flirt“: Ablenkung vom Angriff und Beschwichtigung (Unterwerfung)
- „Fight“: Verteidigung durch Aggression

Beim Erstarren wird noch zwischen einem „wachsamen Erstarren“, d. h. das Tier erstarrt und verfolgt die Situation angespannt, und einer tonischen oder starren Unbeweglichkeit, einem „Sich-tot-Stellen“ unterschieden (MARKS, 1987; WALKER et al., 1997).

1.2. Verhaltensweisen als Indikatoren für Angst bei Hunden

In der Literatur werden viele Verhaltensweisen als Indikatoren für Angst bei Hunden diskutiert bzw. zur Beurteilung von Angstverhalten verwendet. Bei einigen handelt es sich um „Schlüssel-Verhaltensweisen“, welche mit den vier Grundstrategien von Marks in Zusammenhang stehen: z. B. Flucht, Erstarren, Sich-Ducken / Kauern und Vermeidungsverhalten (STELLATO et al., 2017).

Des Weiteren wird eine Vielzahl von Verhaltensmerkmalen als Anzeichen für Angst oder Furcht bei Hunden in der Literatur beschrieben. In nachfolgender Zusammenstellung sind die meisten davon aufgelistet (OVERALL, 1997; BEERDA et al., 1998; HENNESSY et al., 2001; LINDSAY, 2001; T. KING et al., 2003; DRESCHER und GRANGER, 2005; BARNARD et al., 2012; LANDSBERG et al., 2013; FOYER et al., 2016; STELLATO et al., 2017):

Tabelle 1: Mögliche Verhaltensmerkmale als Anzeichen für Angst oder Furcht bei Hunden

Verhaltensmerkmal	Beschreibung
Aggression	
Änderung der Bewegungsaktivität	Steigerung oder Reduktion der Aktivität
Ängstliche Mimik	Große Augen, Ohren nach hinten gelegt, lange Mundwinkel, ggf. Zähne zeigen
Analbeutelentleerung	
Ausscheidungsverhalten	Spontane Ausscheidung von Kot oder Urin aufgrund Kontrollverlust über Blase und Schließmuskel
Autogrooming	Übermäßiges Putzen des eigenen Körpers
Automutilation	Verhalten, das sich gegen den eigenen Körper richtet wie Kratzen, Lecken oder Beißen
Blickvermeidung	
Gähnen	
Graben	Kratzen am Fußboden mit den Vorderpfoten in der Weise, wie Hunde Löcher graben
Hecheln	
Hyperaktivität	Rastlosigkeit
Kopfsenkung	
Koprophagie	Fressen von Kot
Kreiseln	Andauerndes Wandern in kleinen Kreisen
Lautäußerungen	z. B. Winseln, Fiepen, Bellen, Schreien
Mydriasis	Weit gestellte Pupillen
Ohren anlegen	
„oral Behavior“	Verstärktes Lecken, z. B. Ablecken des Fußbodens mit der Zunge, Schnauzelecken, Schlucken, Schmatzen
Pfote-Heben	Heben einer Vorderpfote in eine Position von ca. 45°
Piloarrektion	Aufstellen / Sträuben der Körperhaare
repetitives Verhalten	z. B. Stereotypien
Rute einklemmen	Die Rute zwischen die Beine klemmen
Schnüffeln	
Schütteln	
Schwanzwedeln	
Speicheln	
Stereotypien	Sich ständig wiederholende Verhaltensweisen, z. B. Drangwandern
Übersprungsverhalten	z. B. Putzen, Graben, Gähne, Schnauzelecken ohne entsprechenden Anlass bzw. Kontext

Verstecken	Der Versuch, sich zu verstecken
Vokalisation	
Vorderkörpertiefstellung	
Zittern	

Welche dieser Kriterien verlässliche Kriterien zur Beurteilung von Angstverhalten sind, ist in der Literatur umstritten. Teilweise werden nur eine geduckte Haltung und Vermeidungsverhalten als eindeutige Indikatoren beschrieben (STELLATO et al., 2017). Teilweise werden aber auch Verhaltensweisen, die als Beschwichtigungssignale gelten, z. B. Leckintention und Blickabwenden (BUBLAK, 2013), für die Beurteilung von Angstverhalten mit herangezogen (BEERDA et al., 1998; LINDSAY, 2001).

Eine Dissertation zum Ausdrucksverhalten des Hundes (BUBLAK, 2013) konnte die Verhaltensweisen „Leckintention“ und „Blickabwenden“ als Beschwichtigungssignale in der Hund-Mensch-Kommunikation bestätigen. Vor allem in Bedrohungssituationen werden sie gezeigt. Allerdings nahm die Häufigkeit der gezeigten Beschwichtigungssignale mit steigender Intensität der Bedrohung wieder ab. Die Studie kommt zu dem Ergebnis, dass es große individuelle Unterschiede im Beschwichtigungsverhalten der Hunde gibt und dass das Beschwichtigungssignal „Leckintention“ nicht als verlässlicher Indikator für akuten Stress beim Hund geeignet ist.

1.3. Angsteinflößende Stimuli

Schließlich hängt die gezeigte Angstreaktion vom jeweiligen Stimulus ab. Ob ein Stimulus vom Hund als angst- oder furchteinflößend wahrgenommen wird, liegt in erster Linie an der Natur des Reizes an sich (FORKMAN et al., 2007; STELLATO et al., 2017). Angstausslösende Stimuli können in zwei Kategorien unterschieden werden: soziale angstausslösende Reize und nicht-soziale angstausslösende Reize (STELLATO et al., 2017).

Adolphs (ADOLPHS, 2013) beschreibt fünf verschiedene Gründe, warum ein Stimulus Angst auslösen kann: Der Stimulus wird aus evolutionär bedingten Gründen mit Gefahr assoziiert (z. B. Spinnen oder Schlangen bei Menschen), der Stimulus ist neu, von hoher Intensität, erlernt, oder aus sozialen Gründen angsteinflößend, beispielsweise wenn Sozialpartner wie die Mutter ängstlich auf den Reiz reagieren.

Es gibt eine Reihe von Faktoren, die den Grad der Angst, den ein Stimulus hervorruft, beeinflussen können. Zum Beispiel steigt der Grad der Angst, wenn viele angsteinflößende Reize nah aufeinander folgen, wenn sie von hoher Intensität oder neu sind oder wenn sie plötzlich erscheinen, unvorhersehbar oder mit Risiko verbunden sind (JONES und BOISSY, 2011).

2. Verhaltenstests

Verhaltenstests für Tiere werden definiert als standardisierte experimentelle Situationen, in denen Stimuli verwendet werden, um Verhaltensweisen hervorzurufen, die statistisch mit jenen anderer Individuen in denselben Situationen verglichen werden können, um das getestete Tier zu klassifizieren (DIEDERICH und GIFFROY, 2006).

In der Literatur sind diverse Testverfahren für die Beurteilung des Verhaltens von Hunden beschrieben. Diese reichen von der Entwicklung der ersten Tests in den 1960er Jahren zur Erforschung der Auswirkungen genetischer Effekte (MURPHREE und DYKMAN, 1965; SCOTT und FULLER, 1965) über Tests zur Verhaltensentwicklung von Hunden (STANLEY, 1970; FOX, 1971) bis hin zu prädiktiven Tests über die Eignung als Polizei- (SLABBERT und ODENDAAL, 1999), Gebrauchs- oder Zuchthund (WILSSON und SUNDGREN, 1997b, 1997a). Es werden Tests für die Beurteilung des Verhaltens von Welpen beschrieben (CAMPBELL, 1972, 1975; WILSSON und SUNDGREN, 1998) sowie Tests zur Abgrenzung von Normalverhalten und Verhaltensstörungen (NETTO und PLANTA, 1997; SVARTBERG, 2005; DE MEESTER et al., 2011). Des Weiteren gibt es diverse Wesenstests. Neben dem etablierten niedersächsischen Wesenstest (NIEDERSÄCHSISCHES MINISTERIUM FÜR DEN LÄNDLICHEN RAUM, 2003) haben mittlerweile viele Zuchtverbände ihre eigenen Wesenstests entwickelt (Wesenstest des Internationalen Hundeverbands, Wesenstest des Deutschen Retriever Clubs usw.).

Wesenstests müssen angemessen und sinnvoll sein (MARTIN und BATESON, 1993). In der Literatur beschreiben Diederich und Giffroy mit Verweis auf Martin und Bateson (MARTIN und BATESON, 1986) und Pichot (PICHOT, 1991) Qualitätsanforderungen für Verhaltenstests (DIEDERICH und GIFFROY, 2006):

- Sowohl die Durchführung als auch die Dokumentation des Tests müssen standardisiert sein; die einzige Variable darf das getestete Tier sein.
- Der Test muss verlässlich und reproduzierbar sein.
- Die Bewertung des Tests muss sensibel sein: Die individuellen Verhaltensunterschiede müssen präzise und objektiv auf einer Verhaltensskala dargestellt werden können.
- Der Test muss valide sein: Ist der Test in der Lage, genau das zu beurteilen, was der Untersucher herausfinden möchte?

Kritisiert wird in der Literatur, dass die entwickelten Tests nicht einheitlich und daher nur schwer vergleichbar sind (DIEDERICH und GIFFROY, 2006). Die Testverfahren hingen oft von der Persönlichkeit des Testers ab und wären daher schlecht vergleichbar (DIEDERICH und GIFFROY, 2006). Ein weiterer Kritikpunkt sind die Gefahren, die von manchen Verhaltenstests für die Hunde ausgehen (DE MEESTER et al., 2011): Indem die Hunde z.T. auch in Extremsituationen getestet werden, wird ihr Verhalten beeinflusst, sodass manche Hunde nach Verhaltenstests aggressiveres Verhalten zeigen als zuvor.

3. Cortisol

Cortisol ist ein wichtiger Indikator für physiologische Veränderungen aufgrund von Stress (BEERDA et al., 1997; BEERDA et al., 1998; HENNESSY et al., 2001; DIVERIO et al., 2016; FRANZINI DE SOUZA et al., 2017).

Stress wird definiert als eine echte oder wahrgenommene Störung der physiologischen Homöostase eines Organismus oder des psychologischen Wohlbefindens. In seiner Stressreaktion verwendet der Körper Verhaltens- oder physiologische Mechanismen, um der Störung entgegenzuwirken. Ereignisse, die Stress auslösen (sogenannte Stressoren), können eine Reihe von Bewältigungsmechanismen oder adaptiven Veränderungen hervorrufen, einschließlich Verhaltensreaktionen, Aktivierung des sympathischen Nervensystems und des Nebennierenmarks, Mobilisierung des Immunsystems und Sekretion von Stresshormonen wie Prolaktin und Glukokortikoide (WARD et al., 2008).

Die Freisetzung des Glukokortikoids Cortisol erfolgt aufgrund der Aktivierung

eines komplexen Systems: Das Corticotropin-releasing Hormon (CRH) aus dem Hypothalamus regt die Adenohypophyse zur Freisetzung von Adrenokortikotropin (Adrenocorticotropes Hormon; ACTH) an. Dies wiederum stimuliert die Nebennierenrinde zur Synthese von Glukokortikoiden (WEISSMAN, 1990; BEERDA et al., 1997; HENNESSY, 2013) und damit zur Synthese von Cortisol, dem primären Glukokortikoid bei Hunden (BEERDA et al., 1999; PEREGO et al., 2014).

Cortisol wird in zahlreichen Studien eingesetzt, als Indikator für Stress aufgrund von Schmerzen (SRITHUNYARAT et al., 2017), aber auch als Marker für psychischen Stress und Angst (BEERDA et al., 1998; HYDBRING-SANDBERG et al., 2004; FOYER et al., 2016), etwa in Studien über Stress bei Hunden in Tierheimen (BEERDA et al., 1998; HENNESSY et al., 2001; SHIVERDECKER et al., 2013), aufgrund von Training und Wetter (AHRENS et al., 2005), bei Klinikaufenthalten (HEKMAN et al., 2014) oder aufgrund einer Haltung im Zwinger (PART et al., 2014).

Des Weiteren wurde eine Messung des Cortisolgehalts als Stress-Indikator bei der Evaluierung des Effekts verschiedener Arten von Stimuli auf Hunde genutzt (BEERDA et al., 1998; DRESCHER und GRANGER, 2005) oder zur Überprüfung, ob Enrichment Wirkung bei Arbeitshunden des Militärs zeigt (LEFEBVRE et al., 2009) sowie bei der Erforschung der Belastung von Lawinensuchhunden (DIVERIO et al., 2016). Auch bei der Erforschung der Folgen von Donnergeräuschen auf Hunde wurde Cortisol als Stressmarker eingesetzt (FRANZINI DE SOUZA et al., 2017).

Cortisol kann auf verschiedene Arten gemessen werden: im Speichel (BEERDA et al., 1998; DRESCHER und GRANGER, 2005), im Serum (CAFAZZO et al., 2014; PEREGO et al., 2014; FRANZINI DE SOUZA et al., 2017), im Plasma (SHIVERDECKER et al., 2013), im Urin (VAN VONDEREN et al., 1998), in den Faeces (PALME et al., 2001) oder in den Haaren (COBB et al., 2016; FOYER et al., 2016).

Bei gesunden Hunden korreliert die Cortisolkonzentration im Speichel mit der Konzentration von Cortisol im Blut (VINCENT und MICHELL, 1992; HEKMAN et al., 2012; COBB et al., 2016), sodass die Studien über Cortisol in Blut und Speichel vergleichbar sind.

In der Literatur gibt es verschiedene Angaben dazu, in welchem Zeitraum nach Exposition gegenüber einem Stressor der Cortisolwert ansteigt. In manchen Studien wird eine Zeit von 15 Minuten genannt (FRANK et al., 1992; PEREGO et al., 2014), in anderen Studien werden Zeiträume von zwei bis vier Stunden angegeben (BEERDA et al., 1997). Weitere Studien nennen Zeiten von 10-30 Minuten nach Exposition (FOYER et al., 2016), 15-30 bzw. 30 Minuten (HEKMAN et al., 2014; SRITHUNYARAT et al., 2016).

Auch die Angaben über den Zeitraum, nach welchem der Cortisolwert wieder auf den Normalwert sinkt, unterscheiden sich je nach Studie. Angaben hierzu finden sich von 40 Minuten (DRESCHER und GRANGER, 2005) über eine Stunde (BEERDA et al., 1998) bis hin zu drei Stunden (AHRENS et al., 2005).

Mittlere Cortisolwerte von $42,81 \text{ nmol/l} \pm 6,85$ wurden bei Arbeitshunden des Militärs gefunden (LEFEBVRE et al., 2009). In anderen Studien wurden Werte von 77 nmol/l bei weiblichen Hunden und 43 nmol/l bei männlichen Hunden gefunden (GARNIER et al., 1990).

Teilweise wird die Verwendung des Cortisolwerts als Stressindikator auch kritisch gesehen. In manchen Studien konnte zum Beispiel nur eine teilweise oder gar keine Korrelation des Cortisolwerts mit stressinduziertem Verhalten nachgewiesen werden (BEERDA et al., 1999; HENNESSY et al., 2001; CAFAZZO et al., 2014).

Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass eine episodische und pulsatile Ausschüttung von Cortisol die Aussagekraft von Einzelmesswerten limitieren könnte (SRITHUNYARAT et al., 2017). Ob die Ausschüttung von Cortisol einem circadianem Rhythmus folgt, ist umstritten. In einer früheren Studie konnte kein Tagesrhythmus festgestellt werden (KEMPPAINEN und SARTIN, 1984), wohingegen neue Studien schon circadiane Unterschiede im Cortisolwert nachweisen konnten (GIANNETTO et al., 2014; HEKMAN et al., 2014), etwa mit relativ hohen Werten am Morgen (BEERDA et al., 1999).

Auch wird zum Teil auf den sog. „White Coat Effekt“ verwiesen. Die Cortisolwerte von Hunden scheinen allein aufgrund des Aufenthalts in tierärztlichen Behandlungsräumen zu steigen (MARINO et al., 2011; HOGLUND et al., 2012; SRITHUNYARAT et al., 2016) oder auch aufgrund des Stresses im Zusammenhang mit Immobilisation und Blutentnahme (HEKMAN et al., 2014).

Nach längerer Stimulation des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Systems durch chronischen Schmerz oder Stress kann der Cortisolgehalt im Blut sinken, manchmal sogar bis unter Normalwerte (KORTE, 2001; MUHTZ et al., 2013; TENNANT, 2013; CAFAZZO et al., 2014; SRITHUNYARAT et al., 2016; SRITHUNYARAT et al., 2017). Teilweise wird daher empfohlen, Cortisolwerte nur als Indikatoren für akuten Stress zu verwenden (HENNESSY, 2013; CAFAZZO et al., 2014). Außerdem wird angeführt, Cortisol sei nur ein Teil eines komplexen Systems und daher kein spezifischer Indikator von psychischem Stress, sondern spiegele lediglich physische und / oder psychische Erregung wider (HEKMAN et al., 2014).

Andere Studien kommen jedoch zu dem Ergebnis, dass erhöhte Cortisolwerte sehr wohl ein Indikator für chronischen Stress sein können. Die Hunde in der Studie von Beerda et al. zeigten nach fünf Wochen chronischen Stresses signifikant erhöhte Cortisolwerte im Speichel (BEERDA et al., 1999).

4. Imepitoin (Pexion®)

In schweren Fällen generalisierter Angststörungen ist in Kombination mit einer Optimierung der Haltungsbedingungen sowie verhaltenstherapeutischen Maßnahmen oft eine unterstützende medikamentöse Therapie erforderlich (HERRON et al., 2008).

Bisher werden für die medikamentöse Behandlung von Angststörungen z. B. Benzodiazepine wie Diazepam oder Alprazolam und Clomipramin zur kurzfristigen Therapie oder Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer wie Fluoxetin zur Langzeittherapie eingesetzt (J. N. KING et al., 2000; CROWELL-DAVIS et al., 2003; HERRON et al., 2008; SHERMAN und MILLS, 2008; IBÁÑEZ und ANZOLA, 2009).

Nur wenige anxiolytische Medikamente sind für den Einsatz beim Hund in Deutschland derzeit zugelassen: Clomipramin (Clomicalm®, Novartis), Selegilin (Selgian®, CEVA) und Dexmedetomidin (Sileo®, Zoetis, Orion).

Imepitoin könnte für die Therapie von Angststörungen ein weiterer geeigneter Wirkstoff sein. Pexion® (Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH) ist seit April 2013 für die Therapie von Epilepsie in Europa auf dem Markt (Abbildung 18: EMA/807398/2012).

Bei dem Wirkstoff Imepitoin handelt es sich um einen partiellen Agonisten mit geringer Affinität zum Benzodiazepin- bzw. GABA_A-Rezeptor, der die Wirkung von γ -Aminobuttersäure (GABA) im Gehirn verstärkt (YASAR et al., 2003; LÖSCHER et al., 2004; LÖSCHER et al., 2013).

Imepitoin hat eine kurze Anflutungszeit von zwei bis drei Stunden nach der ersten Einnahme (RUNDFELDT et al., 2014; MCPEAKE und MILLS, 2017), gilt als gut verträglich und sicher (LÖSCHER et al., 2013; RUNDFELDT et al., 2015; TIPOLD et al., 2015) und das Missbrauchspotenzial ist gering (YASAR et al., 2003). In weiteren Untersuchungen bewies Pexion[®] anxiolytische Effekte bei Ratten (RUNDFELDT und LÖSCHER, 2014).

In der Literatur wurde bereits 1998 über den Vorläufer von Imepitoin berichtet: Das Antiepileptikum AWD 131-138 stimuliert verschiedene rekombinante Isoformen des Ratten-GABA_A-Rezeptors über die Benzodiazepin-Bindungsstelle (SIGEL et al., 1998). Im Jahr 2003 folgte eine Studie zum Missbrauchspotenzial von Imepitoin an Totenkopffäffchen. Im Ergebnis wurde festgestellt, dass das Missbrauchspotential gering ist (YASAR et al., 2003). Ein Jahr später wurde der antikonvulsive Effekt von ELB 138 (vormals AWD 131-138) an gesunden Hunden mit provozierten epileptischen Anfällen sowie an Hunden mit spontan auftretenden Anfällen bestätigt (LÖSCHER et al., 2004). Es folgte eine klinische Pilotstudie, welche einen potenten antikonvulsiven Effekt des Wirkstoffs ELB 138 mit wenigen Nebenwirkungen bei Hunden mit Epilepsie feststellte (RIECK et al., 2006).

Im Jahr 2012 wurde Imepitoin im Fortschrittsreport zu neuen antiepileptischen Medikamenten auf der elften Eilat Konferenz in Israel vorgestellt (BIALER et al., 2013).

In einer Studie aus dem Jahr 2013 wurde Imepitoin in einem Anfallsschwellenmodell bei Mäusen und Hunden mit anderen GABA-Mimetika verglichen. Im Ergebnis war Imepitoin etwas weniger potent in der Anfallsreduktion als Phenobarbital, aber besser verträglich bei beiden Spezies (LÖSCHER et al., 2013). Im Jahr darauf erschienen weitere Studien zu Imepitoin: zur Pharmakologie (RUNDFELDT und LÖSCHER, 2014) sowie zu Pharmakokinetik, Verteilung und Stoffwechsel (RUNDFELDT et al., 2014).

In einer dieser Studien zur Anwendung von Pexion[®] bei Epilepsie-Patienten

wollten einzelne Hundebesitzer wegen der Verbesserung des Verhaltens ihres Hundes die Gabe des Medikaments auch dann fortführen, wenn die Anfallsfrequenz nicht genügend reduziert werden konnte (RUNDFELDT und LÖSCHER, 2014).

Im Februar 2014 wurde Imepitoin (Pexion®) im Übersichtsartikel „Neue Arzneimittel für Kleintiere 2013“ in der Zeitschrift „Tierärztliche Praxis“ in Deutschland vorgestellt (EMMERICH, 2014). In einem Review wurden verschiedene Behandlungsmöglichkeiten caniner Epilepsie verglichen. Aufgrund der Heterogenität der verschiedenen Studien war es schwierig, verlässliche Aussagen zu treffen. Dennoch schienen insbesondere die oral verabreichten Wirkstoffe Phenobarbital und Imepitoin, sowie Kaliumbromid und Levetiracetam in der Epilepsitherapie wirksam zu sein (CHARALAMBOUS et al., 2014).

Es folgte die Erforschung der klinischen Wirksamkeit von Imepitoin im Vergleich zu Phenobarbital in einer Feldstudie sowie als Sicherheitsstudie unter Laborbedingungen. Als Ergebnis wurde festgehalten, dass es sich bei Imepitoin um ein potentes und sicheres Antiepileptikum für Hunde handelt (TIPOLD et al., 2015). Im selben Jahr wurde Imepitoin erneut im Fortschrittsreport zu neuen antiepileptischen Medikamenten vorgestellt, auf der zwölften Eilat Konferenz (BIALER et al., 2015).

Im weiteren Verlauf wurden erneut Effektivität, Sicherheit und Toleranz von Imepitoin bei Hunden mit neu diagnostizierter Epilepsie erforscht, diesmal in einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie mit Langzeitbeobachtung (RUNDFELDT et al., 2015). Weitere Wirkungen von Imepitoin wurden untersucht: Die Gabe von Imepitoin hatte keinen Effekt auf Schilddrüsenparameter gesunder Beagles, führte aber zu einer Erhöhung der Cholesterolvere (BOSENS et al., 2016).

Im Jahr 2016 erschien ein Fallbericht über kutane Nebenwirkungen bei der Gabe von Imepitoin (ROYAUX et al., 2016).

In einem Review wurden die Nebenwirkungen antiepileptischer Medikamente verglichen. Im Ergebnis wurde aufgrund der Auswertung von auf das Präparat bezogenen Studien festgestellt, dass Levetiracetam eines der sichersten antiepileptischen Medikamente sein könnte, gefolgt von Imepitoin auf dem zweiten Platz. Phenobarbital und Kaliumbromid kamen bezüglich der Sicherheit

nach Levetiracetam und Imepitoin (CHARALAMBOUS et al., 2016).

In neueren Studien zur Epilepsitherapie wurden die Kombinationstherapie von Imepitoin und Phenobarbital (NESSLER et al., 2017) sowie die Anwendung von Phenobarbital oder Kaliumbromid in Ergänzung zu Imepitoin untersucht (ROYAUX et al., 2017). Die Langzeit-Effizienz von Imepitoin in der Therapie von zuvor noch nicht therapierten Hunden mit Epilepsieerkrankungen wurde erforscht (GALLUCCI et al., 2017).

In einer weiteren Studie wurden die Folgen von Phenobarbital und Imepitoin auf die Gangart behandelter Hunde hinsichtlich vorkommender Ataxien verglichen. Im Ergebnis wurde festgestellt, dass Hunde, die mit Phenobarbital behandelt wurden, im Vergleich zu den Hunden aus der Placebo-Gruppe signifikant häufiger Ataxien zeigten. Bei Hunden, die mit Imepitoin behandelt wurden, war dies nicht der Fall (SUITER et al., 2016).

In einer anderen Studie wurde das Potenzial von Imepitoin für die Therapie von Angst aufgrund einer Komorbidität bei der idiopathischen Epilepsie untersucht. Hierzu wurde eine Online-Umfrage durchgeführt; 85 Fragebögen wurden ausgewertet. Das Angstverhalten vor und nach der Therapie mit Imepitoin wurde mithilfe des „Canine Behavioral Assessment and Research Questionnaire“ (C-BARQ)-Fragebogens evaluiert. Im Ergebnis konnte diese Studie keine Unterschiede im Angstverhalten aufgrund der Behandlung mit Imepitoin finden (PACKER et al., 2017).

Eine vor kurzem durchgeführte Fallstudie an Furcht- und Angstpatienten bestätigte dagegen das anxiolytische Potenzial von Pexion® für Hunde. In dieser Studie wurden 19 Hunde mit Imepitoin (Pexion®) behandelt. Die Gabe von Pexion® erfolgte mit einer Anfangsdosis von 10 mg/kg zweimal täglich und wurde individuell bis auf 30 mg/kg erhöht. Parallel zur Therapie mit Pexion® wurde über die gesamte Studiendauer – je nach Hund 11-19 Wochen – eine Verhaltenstherapie mit einem individuellen Therapieplan durchgeführt. 17 Hunde beendeten die Studie. Das Verhalten der Hunde wurde mithilfe von „Average Weekly Global Scores“ (AWG) und „Average Weekly Reaction Scores“ (AWR) beurteilt. Als Ergebnis der Studie wurde festgestellt, dass die Hundebesitzer aufgrund der Therapie mit Imepitoin eine Verbesserung des Verhaltens ihrer Hunde mit reduziertem AWG und reduziertem AWR für die Ängstlichkeit

aufgrund verschiedener Auslöser bemerkten. Eine signifikante Verbesserung zeigte sich innerhalb der ersten Behandlungswoche, weitere Verbesserungen waren nach dem zweiten Review-Punkt in Woche elf zu sehen. Mithilfe der „Positive and Negative Activation Scale“ (PANAS) wurde eine signifikante Reduktion der negativen Aktivitäten ermittelt. 76,5% der Hundebesitzer entschieden sich, die Gabe von Pexion® nach Studienende auf eigene Kosten fortzuführen (MCPEAKE und MILLS, 2017).

III. TIERE, MATERIAL UND METHODEN

Die vorliegende Studie zur Erforschung anxiolytischer Effekte von Imepitoin bei Hunden mit generalisierten Angststörungen wurde als prospektive, placebo-kontrollierte, randomisierte Doppelblindstudie durchgeführt.

An dieser Studie nahmen insgesamt 60 Hunde teil. Die Ergebnisse von 54 Hunden konnten in der Studie ausgewertet werden. Die Hunde wurden einer Allgemein- und Blutuntersuchung unterzogen und durchliefen mit ihren Besitzern einen Verhaltenstest. Drei Tage lang bekamen die Hunde den Wirkstoff Imepitoin bzw. ein Placebo. Am Tag 3 wurden dieselben Testungen erneut durchgeführt (siehe Abbildung 1). Das Angstverhalten der Hunde in den einzelnen Testsituationen wurde in einer Vorher-Nachher-Auswertung der Videomitschnitte des Verhaltenstests analysiert. Die Ergebnisse des Verhaltenstests wurden sowohl mit den Ergebnissen der Blutuntersuchungen als auch mit den Einschätzungen der Besitzer in den ausgefüllten Fragebögen in Beziehung gesetzt.

Bei der Studie handelte es sich nach § 8a Abs. 1 Nr. 1 des deutschen Tierschutzgesetzes (TierSchG) um einen anzeigepflichtigen Tierversuch. Die Anzeige erfolgte mit Datum vom 18.09.2014 (Regierung von Oberbayern, „Wirksamkeit von Imepitoin bei Angstverhalten von Hunden“, Gz.: 55.2-1-54-2532.0-81-14).

Die Besitzer wurden vor Teilnahme mit ihrem Hund an der Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt. Sie erhielten ein Informationsblatt (Abbildung 19: Infoblatt für Hundebesitzer) und unterschrieben eine Einwilligung nach erfolgter Aufklärung (Abbildung 20: Einwilligungserklärung des Tierbesitzers).

Alle Hunde in der Studie wurden entsprechend der Vorlieben des Besitzers wie üblich gefüttert und in ihrem gewohnten Umfeld bei ihrem Besitzer gehalten. Größere Veränderungen in der Umgebung (Umzug, etc.) sollten während der Studiendauer vermieden werden.

Während der Studienteilnahme erfolgten keine Verhaltenstherapie oder sonstige Interventionen, die das Angstverhalten beeinflussen sollten. Nach Abschluss der Studie erfolgte eine verhaltenstherapeutische Beratung der Hundebesitzer.

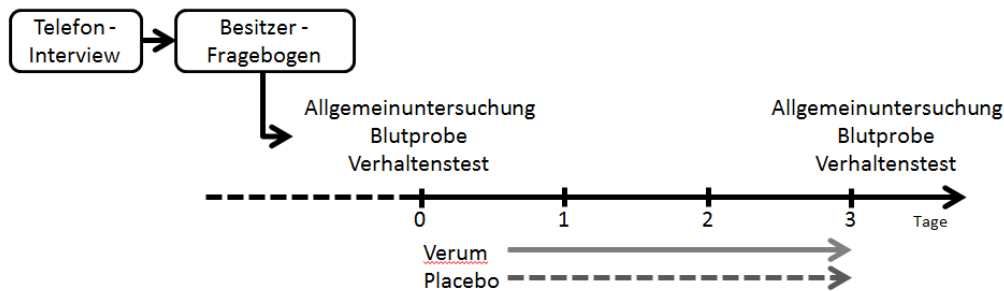


Abbildung 1: Zeitlicher Ablauf der Studie: Nach einer Vorauswahl aufgrund eines Telefongesprächs sowie des Besitzerfragebogens wurden die Hundebesitzer mit ihren Hunden zum ersten Studientermin eingeladen. Es wurden eine Allgemeinuntersuchung, eine Blutuntersuchung und der Verhaltenstest durchgeführt. Zeigte der Hund im Verhaltenstest generalisiertes Angstverhalten, wurde er in die Studie eingeschlossen. Die Hunde erhielten drei Tage lang das Medikament bzw. Placebo. Am dritten Tag fand der zweite Studientermin statt. Der Ablauf entsprach dem ersten Studientermin: Allgemeinuntersuchung, Blutuntersuchung, Verhaltenstest.

1. Versuchsteilnehmer: Rekrutierung der Hund-Halter-Gespanne

Bei den Versuchsteilnehmern handelte es sich um 60 Hunde, welche über mehrere Wege rekrutiert wurden: Aushänge an der Ludwig-Maximilians-Universität München sowie im Englischen Garten in München und in der Tierklinik Kelheim, Anschreiben an die praktischen Tierärzte in Oberbayern und der Oberpfalz sowie Artikel im Deutschen Tierärzteblatt (Ausgabe Oktober 2015) und in der Zeitschrift „Partner Hund“ (Ausgabe Nr. 02 Februar 2016).

2. Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme

Um an der Studie teilnehmen zu können, mussten die Hunde folgende Kriterien erfüllen:

- Diagnose einer generalisierten Angststörung in verschiedenen Ausprägungen:
 - Das Erstgespräch mit dem Besitzer ergab Hinweise auf eine vorliegende generalisierte Angststörung.
 - Die Fragebögen wurden auf Hinweise für das Vorliegen einer generalisierten Angststörung überprüft.

- Der Hund zeigte beim Verhaltenstest an Tag 0 generalisiertes Angstverhalten.
- Der Hund musste sich vor Studienteilnahme bereits mindestens vier Wochen bei seinen Besitzern bzw. Betreuungspersonen befinden, um den Einfluss der Verbesserung des ängstlichen Verhaltens rein aufgrund einer Gewöhnung zu reduzieren.

Ein Hund war von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, wenn er eines der folgenden Kriterien erfüllte:

- Alter jünger als 12 Monate (d.h. Verhaltensentwicklung vermutlich noch nicht abgeschlossen)
- Hunde mit nicht eingestellter Hypothyreose (für Hunde, die mindestens seit vier Wochen dieselbe Dosis an Levothyroxin erhielten, war die Studienteilnahme möglich)
- läufige, tragende oder säugende Hündinnen
- akute Erkrankungen (Ausschluss durch klinische Untersuchung vor dem Verhaltenstest sowie Blutuntersuchung)
- keine generalisierte Angststörung

Insgesamt 67 Besitzer wurden eingeladen, mit ihren Hunden an der Studie teilzunehmen. Zwei Besitzer erschienen nicht zum vereinbarten Ersttermin; mit einem Hund wollten die Betreuungspersonen an der Studie teilnehmen, konnten jedoch keine Einverständniserklärung des Besitzers vorweisen und vier Hunde wurden nach Absolvierung des ersten Verhaltenstests von der Teilnahme ausgeschlossen, da sie keine generalisierte Angststörung aufwiesen.

Von den teilnehmenden 60 Hunden befanden sich 58 in Privatbesitz und wurden von ihren Besitzern bzw. Betreuungspersonen durch den Verhaltenstest geführt. Zwei weitere Hunde befanden sich zum Zeitpunkt der Versuchsdurchführung im Tierheim des Tierschutzvereins München e.V. und wurden von ihrer Betreuungsperson durch den ersten Test und von einer Hilfsperson durch den zweiten Verhaltenstest geführt. Die Reihenfolge der Anmeldung bestimmte die jeweilige Fallnummer und damit die Reihenfolge der Testung.

3. Besitzerfragebogen

Alle interessierten Besitzer, deren Hunde nach dem Erstgespräch für eine Versuchsteilnahme in Frage kamen, wurden gebeten, vorab einen Fragebogen auszufüllen. Dieser Besitzerfragebogen (Abbildung 21: Fragebogen für Hundebesitzer) basierte auf dem Anamnesefragebogen der verhaltenstherapeutischen Sprechstunde des Lehrstuhls für Verhaltenskunde, Tierschutz, Tierhaltung und Tierhygiene der LMU München (KÜRTZ, 2015) und wurde abgeänderter Form für diese Studie verwendet. In diesem Fragebogen wurden zum einen die Metadaten von Hund und Halter sowie allgemeine Informationen zu Herkunft, Haltung, Tagesablauf, Fütterung, Gesundheit, und Ausbildung abgefragt. Zum anderen wurden mit dem Fragebogen ausführliche Informationen zur Beziehung von Hund und Halter, zum Charakter des Hundes, zu seinem Angstverhalten und weiteren Problemen im Zusammenleben mit dem Hund sowie zur Vorbehandlung beigebracht. Der Besitzer sollte zudem das Verhalten seines Hundes in bestimmten Situationen einschätzen.

Die Angaben des Fragebogens waren ein Kriterium für den Einschluss des Hundes in die Studie und dienten zugleich als Grundlage für die Erstberatung zur Verhaltenstherapie.

4. Allgemeinuntersuchung

Störungen des Allgemeinbefindens können eine Änderung des Verhaltens zur Folge haben, sodass kranke Hunde von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen werden mussten. Um sicherzustellen, dass ausschließlich Hunde mit ungestörtem Allgemeinbefinden an der Studie teilnehmen, wurde jeder Hund vor dem jeweiligen Beginn des Verhaltenstests von der studiendurchführenden Tierärztin einer klinischen Allgemeinuntersuchung unterzogen. Das Gewicht eines jeden Hundes wurde erfasst und folgende Parameter wurden in Anlehnung an die Standard-Untersuchung der Medizinischen Kleintierklinik, LMU München untersucht:

- Allgemeinbefinden
- Ernährungszustand (inkl. Body Condition Score, BCS = 1/5 – 5/5)
- Habitus (Entwicklungszustand)
- Pflegezustand, Fell

- Haltung (Körperhaltung, z. B. Kopfschiefhaltung)
- Verhalten / Bewusstsein
- Atemfrequenz
- Puls- oder Herzfrequenz
- Auskultation Herz und Lunge
- Schleimhäute (z. B. Farbe, Beschaffenheit, Besonderheiten wie Blutungen)
- kapilläre Füllungszeit (KFZ)
- Unterhaut (Hydratationszustand)
- Lymphknoten (z. B. Größe, Schmerzhaftigkeit, Verschieblichkeit)
- Palpation Abdomen
- Gelenke, Wirbelsäule

Aufgrund der Ängstlichkeit der Hunde wurde auf die rektale Messung der Temperatur verzichtet. Besonderer Wert wurde auf eventuelle Schmerzhaftigkeiten gelegt.

5. Blutuntersuchung

Im Anschluss an die Allgemeinuntersuchung wurde den Testhunden Blut abgenommen. Dies war bei besonders ängstlichen Hunden meist gut möglich aus der Vena saphena lateralis. Alternativ wurde das Blut aus der Vena cephalica antebrachii entnommen. Verwendet wurden hierfür sterile Einmalkanülen (HSW FINE-JECT[®], 20G, 0,90 x 40 mm). Das venöse Blut wurde in von der Firma Idexx BioResearch zur Verfügung gestellten unbeschichteten Röhrchen mit Kunststoffkügelchen (4 ml) sowie in EDTA- Röhrchen (3 ml, Fa. SARSTEDT, K3 EDTA, 66 x 11,5 mm) getropft. Das venöse Blut im unbeschichteten Röhrchen wurde nach ca. 60 Minuten (nach Durchführung des Verhaltenstests) bei einer relativen Zentrifugalbeschleunigung von 1.000 g zehn Minuten zentrifugiert. Anschließend wurde das Serum in ein Serum-Röhrchen (2,5 ml) pipettiert. Aus dem EDTA-Blut wurden pro Fall zwei Blutausrichke gefertigt. Die Zuordnung der Proben erfolgte über eindeutige Barcodes. Serum, EDTA-Röhrchen und Blutausrichke wurden mit diesen Barcodes beschriftet und mit einem Untersuchungsantrag gekühlt per Kurier an die Firma Idexx BioResearch versandt.

Am Tag 0 wurde ein großes Blutbild angefertigt und folgende Blutparameter untersucht: Harnstoff, Kreatinin, Natrium, Kalium, Phosphat, Bilirubin, ALT (GPT), AP, GGT, AST (GOT), GLDH, Gesamteiweiß, Albumin, Globulin, Glukose, α -Amylase, Lipase, Cholesterin, Fruktosamin, CK, LDH, Kalzium, Magnesium, Triglyzeride. Des Weiteren wurde der Cortisolwert sowie folgende Schilddrüsenwerte bestimmt: Thyroxin (T4), Freies T4, TSH.

Am Tag 3 wurde nur der Cortisolwert bestimmt. Für die Auswertung wurden sowohl die absoluten Cortisolwerte als auch die Veränderung der Cortisolwerte von Tag 0 zu Tag 3 verwendet.

6. Utensilien für den Verhaltenstest

Um die Hunde nicht allein durch ungewohnte Geschirre, Halsbänder oder Leinen zu verunsichern, wurde die eigene Ausstattung des Hundes für den Test verwendet. Für Situation 4 sollten die Besitzer schmackhafte Leckerchen mitbringen. Außerdem wurden beim Verhaltenstest folgende Utensilien eingesetzt:

- ein oranger Ball aus weichem Plastik mit einem Durchmesser von ca. 15 cm,
- eine altes Herrenjackett, eine Flasche Schnaps (Kornbrand mit 39 Volumenprozent Alkohol),
- ein großer dunkelblauer Herrenregenschirm,
- eine Klapperdose (ein Verbund aus drei jeweils mit Steinen gefüllten, verschlossenen Metalldosen),
- eine zweidimensionale Puppe aus Holz, bemalt mit extra großen Augen, Höhe ca. 80 cm,
- Geräusch-CDs: „Sounds Sociable“ und „Sounds Scary“ (Hersteller Sound Therapy 4 Pets, MPN SOUNDSEU 5)

Da die Verhaltenstests über das ganze Jahr verteilt stattfanden und manche Besitzer nur abends Zeit hatten, wurden im Herbst und Winter bei einigen Tests zwei LED-Strahler eingesetzt, damit die Hunde auf dem Videomaterial besser zu sehen waren. Verwendet wurden hierfür Profi Depot LED-Strahler der Firma Bauhaus mit einer Leistung von 30 W. Alle Verhaltenstests wurden mit Videokamera (Panasonic HC-V 757 EG-K) und Stativ (Hama 004161 Stativ Star 61) aufgezeichnet.

7. Studienmedikation

7.1. Verum und Placebo

Die Studienmedikamente wurden von der Firma Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH zur Verfügung gestellt. Um die Medikamente für jeden Hund exakt dosieren zu können, waren pro Fallnummer zwei Behältnisse vorhanden. Ein Behältnis enthielt 100 Tabletten mit 400 mg Wirkstoff (oder Placebo), das andere Behältnis enthielt 100 Tabletten mit 100 mg Wirkstoff (oder Placebo). Die Behältnisse waren beschriftet mit der internen Studiennummer der Fa. Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH (2014063), Lagerungshinweisen, Mindesthaltbarkeitsdatum, Anzahl der enthaltenen Tabletten, Wirkstoffmenge (100 mg oder 400 mg), Hersteller, Sponsor (Fa. Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH) und einer Fallnummer. Die Medikamente wurden hergestellt von der Firma Glatt Air Techniques, Inc., 20 Spear Road, Ramsey, New Jersey 07446 und verpackt von der Firma Almac, 25 Fretz Road, Souderton, PA 18964.

Das Prüfpräparat und das Placebo-Kontrollpräparat waren identisch in Aussehen, Geruch und Geschmack und wurden in identischen Primär- und Sekundärverpackungen abgegeben. Jede Packung war mit einer eindeutigen Fallnummer gekennzeichnet, die den Hunden nach Reihenfolge des Einschlusses zugeordnet wurde.

7.2. Verblindung

Die Zuordnung der Nummern zu den einzelnen Gruppen erfolgte auf Basis einer Randomisierungsliste, die von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Abteilung Biostatistics + Data Sciences, Ingelheim, erstellt wurde.

Alle an der Studie beteiligten Personen, mit Ausnahme der Abteilung Clinical Trial Supply der Fa. Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, waren bzgl. der Zuordnung zu den Behandlungsgruppen bis zum Ende der Datenerhebung und Auswertung verblindet.

7.3. Verabreichung der Studienmedikamente

Die Hunde erhielten 2 x täglich eine Dosis von 20 mg Imepitoin pro kg Körpergewicht. Die erste Gabe wurde den Hunden am Abend des Studientages 0 nach dem Verhaltenstest verabreicht, die letzte Gabe erhielten sie morgens am Studientag 3 vor dem zweiten Verhaltenstest, sodass die Hunde insgesamt sechs

Gaben Imepitoin erhielten. Nach Durchführung des Verhaltenstests am Studientag 0 wurde den Besitzern die anhand des Gewichts ihres Hundes ermittelte Dosis mitgeteilt. Vor den Augen der Besitzer wurden die nummerierten Behältnisse mit den Medikamenten geöffnet. Die benötigte Zahl an Tabletten wurde abgezählt und mit einer kleinen Reservemenge an die Besitzer ausgehändigt. Die Besitzer wurden über die Art der Tablettengabe aufgeklärt und erhielten einen Medikamentenbogen, in welchem jede Gabe zu dokumentieren war. Die Besitzer wurden angehalten, nicht benötigte Restmengen zum Termin des 2. Verhaltenstests zurückzugeben.

8. Verhaltenstest

8.1. Testgelände bzw. -räume

Die Verhaltenstests fanden auf dem Universitätsgelände der LMU München, dem Gelände des Tierheims München und der Tierklinik Kelheim statt. Die meisten Tests (48 aller bzw. 45 der ausgewerteten Tests) wurden auf dem Gelände des Lehrstuhls für Tierschutz, Verhaltenskunde, Tierhygiene und Tierhaltung der LMU München durchgeführt. In zwei Fällen, welche nicht ausgewertet werden konnten, wurden die Verhaltenstests auf dem Gelände des Tierschutzvereins München e.V., in weiteren zehn Fällen (bzw. neun der ausgewerteten Fälle) wurde der Verhaltenstest auf dem Gelände der Tierklinik Kelheim durchgeführt.

Alle drei Testgelände waren abgegrenzt, ruhig, überschaubar und frei von Störungen durch außen. Für die Situation mit der Holzpuppe wurde auf dem Gelände des Tierheims München eine Hundehütte benutzt, hinter der sich die Versuchsperson mit der Puppe verbarg. Auf dem Gelände der LMU München wurde zu diesem Zweck ein überbreiter Tisch aus Holz quer gestellt und auf dem Gelände der Tierklinik Kelheim wurde ein großer Müllcontainer eingebunden in den Test, hinter dem sich die Versuchsperson mit der Holzpuppe verstecken konnte.

Der zweite Teil des Verhaltenstests, in welchem den Hunden verschiedene Geräusche vorgespielt wurden, fand jeweils in einem Innen- bzw. Büroraum von Tierheim, Lehrstuhl oder Tierklinik statt.

Alle Testgelände und -räume waren den Hunden und ihren Haltern unbekannt.

8.2. Vorbereitung und Durchführung der Verhaltenstests

Die Verhaltenstests wurden von der studierendurchführenden Tierärztin geleitet. Der Hund wurde von seinem Besitzer bzw. Betreuer an einer kurzen Leine dicht beim Besitzer auf dessen linker Körperseite gehalten. Die Besitzer wurden angewiesen, während des Tests auf ihrem zugewiesenen Platz stehenzubleiben. Die Hunde hatten einen Spielraum von nicht mehr als 1 m Leine. Die Besitzer wurden eingewiesen, sich die Leine einmal um das Handgelenk zu wickeln, damit sie den Hund sicher halten konnten. Während der Tests sollten sie nicht auf ihren Hund einwirken. Der Hund durfte nach Belieben sitzen, stehen oder liegen. Der Verhaltenstest wurde von der studierendurchführenden Tierärztin durchgeführt und von freiwilligen Helfern (u. a. Studenten und Praktikanten der LMU München) mit Hilfe einer Videokamera aus immer demselben Blickwinkel dokumentiert.

Aufgrund der besseren Beurteilbarkeit sowie der Tatsache, dass die Hunde das Tragen eines Maulkorbs nicht gewohnt waren, wurden die Tests in 59 Fällen (53 der ausgewerteten Fälle) ohne Maulkorb durchgeführt. In einem Fall war die Besitzerin nicht sicher, ob sie ihren Hund zuverlässig würde halten können. Zudem war dieser Hund das Tragen eines Maulkorbs gewohnt, sodass Verfälschungen des Tests aufgrund des Maulkorbs nicht zu befürchten waren. Der jeweils erste Teil des Verhaltenstests wurde bei diesem Hund daher mit Maulkorb durchgeführt.

8.3. Ablauf des Verhaltenstests

Der erste Teil des durchgeführten Verhaltenstests basiert größtenteils auf dem Wesenstest nach § 13 des Niedersächsischen Gesetzes über das Halten von Hunden (NHundG v. 26.11.2011), (NIEDERSÄCHSISCHES MINISTERIUM FÜR DEN LÄNDLICHEN RAUM, 2003), welcher für die Zwecke der vorliegenden Studie modifiziert wurde. Ziel des Verhaltenstests war, den Hund zunächst normalen Alltagssituationen auszusetzen. Anschließend stieg der Stresslevel für die Hunde durch die Herbeiführung von bedrohlicheren Situationen. Der erste Teil des Verhaltenstests wurde im Freien durchgeführt. Im zweiten Teil wurde der Hund in einem Innen- bzw. Büroraum verschiedenen Geräuschen ausgesetzt. Jeder Verhaltenstest dauerte insgesamt ca. 30 Minuten.

8.3.1. Teil 1 des Verhaltenstests

Der erste Teil des Verhaltenstests bestand aus 13 Situationen. Für die ersten zwölf

Situationen wurde das Hund-Halter-Gespann jeweils in ungefähr der Mitte des Versuchsgeländes platziert. Der Halter wurde angewiesen, während des gesamten ersten Testteils dort stehen zu bleiben. Der Hund befand sich dabei auf der linken Seite des Halters.

In allen Testsituationen, bei der die studierendurchführende Tierärztin sich auf das Hund-Halter-Gespann zu bewegte, nahm sie immer den gleichen Weg. Hierbei startete die studierendurchführende Tierärztin jeweils am Standpunkt von Kamera und Hilfsperson in ca. sechs Meter Entfernung zum Hund-Halter-Gespann, ging auf der linken Seite des Besitzers und somit auch auf der linken Seite des Hundes an dem Gespann vorbei, machte nach ca. weiteren sechs Metern in derselben Richtung kehrt und ging auf der rechten Seite des Besitzers - der Seite, auf der der Hund sich nicht befand - zurück zu Kamera und Hilfsperson.

8.3.1.1. Situation 1: Passant

Die studierendurchführende Tierärztin geht an dem Hund-Halter-Gespann vorbei und ignoriert dabei sowohl Halter als auch Hund.

8.3.1.2. Situation 2: Begrüßung des Hundehalters

Die studierendurchführende Tierärztin bleibt in der Mitte ihres Weges kurz stehen und begrüßt den Halter mit Handschlag und einem kurzen Gespräch: „Guten Tag, einen schönen Hund haben Sie da. Auf Wiedersehen.“ Der Abstand zum Halter beträgt dabei aufgrund des Sicherheitsaspekts je nach Fall ca. 40 cm bis 1 m. Der Hund wird währenddessen ignoriert.

Die Situationen 3 bis 5 werden kombiniert durchgeführt:

8.3.1.3. Situation 3: Ansprache des Hundes

Die Versuchsperson macht in der Mitte des Weges Halt und spricht den Hund an. Dies geschieht mit hoher freundlicher Stimme.

8.3.1.4. Situation 4: Anbieten eines Leckerchens

Die Versuchsperson kniet vor dem Hund, wendet den Blick aber vom Hund ab. Dabei lockt sie den Hund mit ausgestreckter Hand und bietet ihm Leckerchen an, die der Besitzer ihr vor Beginn des Tests ausgehändigt hat.

8.3.1.5. Situation 5: Anfassen des Hundes

Dieselbe Person versucht anschließend, den Hund seitlich an der Brustwand zu

streicheln. Weicht der Hund zurück, geht die Versuchsperson dem Hund hinterher (höchstens zweimal) und versucht erneut, ihn zu streicheln. Ist ein Anfassen aus Sicherheitsgründen nicht möglich, wird die Situation abgebrochen.

8.3.1.6. Situation 6: Berührung des Hundes durch den Besitzer

In dieser Situation befindet sich die studierendurchführende Tierärztin am Ausgangspunkt in ca. sechs Metern von Hund und Halter und weist den Halter an, hinter seinem Hund in die Knie zu gehen und seinen Hund der Reihe nach an Kopf, Hals, Nacken, Rücken, Schwanz und allen Pfoten zu berühren.

8.3.1.7. Situation 7: Ein Ball rollt auf den Hund zu

Für diese Situation rollt die Versuchsperson einen Ball vom Ausgangspunkt aus knapp an dem Hund vorbei. Der Halter wird angewiesen, den Hund zurückzuhalten. Anschließend wird der Ball von der Versuchsperson wieder eingeholt.

8.3.1.8. Situation 8: Betrunkener torkelt und lallt

Die Versuchsperson geht torkelnd und lallend an Hund und Halter vorbei. Die Person trägt dabei eine Jacke, welche nach Alkohol riecht. Hierfür wurde vor Beginn des Verhaltenstests ein altes Herrenjackett (für jeden Test dasselbe) mit einer Menge von ca. 4 cl Schnaps (Kornbrand mit 39 Volumenprozent Alkohol) präpariert. Zu Beginn der Situation 8 schlüpft die Versuchsperson verkehrt herum in die Ärmel des Jacketts, sodass sie die alkoholgetränkte Rückseite vorne am Körper trägt.

8.3.1.9. Situation 9: Klatschen

Eine Person geht laut klatschend an Hund und Halter vorbei.

8.3.1.10. Situation 10: Anstarren

Die studierendurchführende Tierärztin bleibt aufgrund des Sicherheitsaspekts je nach Hund in einem Abstand von ca. 1 bis 2 m vor ihm stehen, macht sich groß, beugt sich leicht nach vorne und fixiert den Hund bedrohlich. Weicht der Hund zurück, geht die Versuchsperson hinterher (höchstens zweimal). Anschließend wird das Anstarren abgebrochen und der Hund wird von der Versuchsperson mit hoher Stimme kurz freundlich angesprochen, bevor sie den restlichen Weg zurücklegt.

8.3.1.11. Situation 11: Regenschirm

Die Versuchsperson startet mit geschlossenem Regenschirm am Ausgangspunkt und spannt den Schirm auf Höhe des Hundes nach oben hin auf. Der weitere Weg wird mit dem geöffneten Regenschirm in der Hand zurückgelegt.

8.3.1.12. Situation 12: Klapperdosen

Die bereit gelegten Klapperdosen werden vorsichtig ohne Erzeugung eines Geräuschs aufgenommen und auf Höhe des Hundes einmal laut gescheppert. Auf dem weiteren Weg werden die Dosen wieder ruhig gehalten.

8.3.1.13. Situation 13: Holzpuppe

Die Versuchsperson verbirgt sich kniend mit der Holzpuppe hinter Hundehütte, Holztisch bzw. Container, sodass sie vom Hund nicht gesehen wird. Der Halter wird angewiesen, mit dem Hund auf der Seite des Versuchsaufbaus an diesem vorbeizugehen, möglichst mit lockerer Leine. Wenn sich der Hund auf der Höhe der Versuchsperson befindet, lässt diese die Holzpuppe überraschend hinter dem Hindernis erscheinen. Sie erschreckt den Hund zusätzlich verbal mit dem Wort „Buh!“.

Anschließend werden die Besitzer angewiesen, ihren Hund auf sich zu konzentrieren und mit ihm gemeinsam die Holzpuppe noch einmal anzusehen. Hierfür wird der Hund vom Besitzer mit Leckerchen belohnt.

Situation 13 wurde letztendlich nicht in die Auswertung einbezogen (siehe Ausschluss von der Auswertung, S. 27).

8.3.2. Teil 2 des Verhaltenstests

Der zweite Teil des Verhaltenstests fand in einem Innen- bzw. Büroraum von Tierheim, Lehrstuhl bzw. Tierklinik statt. Im Falle der Tierklinik handelte es sich nicht um einen der üblichen Behandlungsräume, sondern um einen den Hunden unbekannten separaten Raum. Der Besitzer nahm auf einem Bürostuhl Platz, während der Hund wieder je nach Belieben stehen, sitzen oder liegen konnte. Der Halter wurde wieder angewiesen, nicht auf den Hund einzuwirken. Die Versuchsperson befand sich hinter der Kamera und saß ebenfalls auf einem Stuhl. Die Geräusche wurden abgespielt mit einem tragbaren CD-Player der Marke Philips (CD Soundmachine AZ105V). Die Lautstärke wurde dabei maximal laut eingestellt. Dem Hund wurden ab Start für den Menschen hörbarer Geräusche

jeweils 15 Sekunden folgender Titel vorgespielt: Von der CD „Sounds Sociable“ (Hersteller Sound Therapy 4 Pets, Hersteller-Teilenummer (MPN) SOUNDSEU5) wurden die Tracks 2 (Construction noises), 12 (Miscallaneous outdoor sounds), 13 (Miscallaneous transport sounds), 18 (Vacuum cleaners) und 22 (Children) gespielt. Von der ersten „Sounds Scary“-CD (Hersteller Sound Therapy 4 Pets, Hersteller-Teilenummer (MPN) SOUNDSSO6) wurden die Tracks 4 [Individual Firework Sounds (Continous Sounds)] und 1 [Whistler And Whooshes (Continous Sounds)], von der zweiten „Sounds Scary“-CD wurde Track 4 [Continous Sounds (Distant Thunder)] gespielt. Die Tracks und CDs wurden von der Versuchsperson jeweils händisch gewechselt.

8.4. Auswertung des Verhaltenstests

In der vorliegenden Studie lag der Fokus darauf festzustellen, ob sich das Verhalten des Hundes nach der Medikamentengabe im Vergleich zu seinem Verhalten vor der Medikamentengabe verändert hat. Die Auswertungskriterien sind daher rein auf Veränderungen abgestellt. Das Verhalten des Hundes im zweiten Verhaltenstest wird mit seinem Verhalten im ersten Verhaltenstest verglichen. Ausgewertet wurde das Ausdrucksverhalten des Hundes. Dabei wurde die grundsätzlich vom Hund gewählte Strategie berücksichtigt. Die Auswertung beruht auf bereits erarbeiteten Schemata zur Beurteilung des Ausdrucksverhaltens von Hunden (BUBLAK, 2013) und wurde modifiziert für den vorliegenden Zweck.

8.4.1. Ausschluss von der Auswertung

In insgesamt sechs Fällen war die Auswertung der Verhaltenstests nicht möglich: In zwei Fällen entwickelten die Hunde Nebenwirkungen, sodass die Besitzer die Teilnahme an der Studie abbrachen und der zweite Verhaltenstest nicht mehr durchgeführt wurde. Bei den beiden Hunden aus dem Tierheim war es kurzfristig aus organisatorischen Gründen nicht möglich, dass der jeweils zweite Verhaltenstest von der gleichen Betreuungsperson durchgeführt wurde. Den zweiten Verhaltenstest durchliefen die Hunde daher mit einer ihnen fremden Hilfsperson. Nach Aussage des Tierheims hätte dies keinen Einfluss auf das Verhalten der Hunde haben sollen. In der Videoauswertung stellte sich allerdings heraus, dass die Hunde massiv ängstlich auf die Hilfsperson reagierten, sodass eine Auswertung der Verhaltenstests in beiden Fällen nicht sinnvoll erschien.

In zwei weiteren Fällen reagierten die Hunde höchstgradig ängstlich auf Gewitter am Tag des zweiten Verhaltenstests, sodass auch hier das Verhalten der Hunde im Test verfälscht und die Tests daher nicht ausgewertet wurden.

Situation 13 (Eine Holzpuppe erscheint plötzlich hinter einem Mauervorsprung / einer Wand) wurde nicht in die Auswertung einbezogen, da in den Reaktionen der Hunde nicht eindeutig unterschieden werden konnte zwischen Angstverhalten und reiner Schreckreaktion.

8.4.2. Auswertung der Videoaufzeichnungen

Alle Videoaufzeichnungen wurden von der studierendurchführenden Tierärztin begutachtet und ausgewertet. Die Sichtung der Videos erfolgte zunächst mit dem Programm Windows Media Player (Microsoft Corporation, Redmond, USA) in Echtzeit. Waren Einzelheiten nicht eindeutig erkennbar, wurde zur Vergrößerung von Bildausschnitten das Programm VLC media player (VideoLAN, Version 2.2.4) verwendet. Die Auswertung erfolgte geordnet nach Situationen, d.h. dieselbe Situation wurde nacheinander für jeden Hund beurteilt. Ausgewertet wurde das Verhalten des Hundes jeweils über die gesamte Zeit des Hinweges der Versuchsperson. Dabei wurde das intensivste bzw. maximalste Angstverhalten des Hundes beurteilt. Um sicherzustellen, dass die Beurteilungserfahrung der Autorin möglichst wenig Einfluss auf das Auswertungsergebnis nimmt, wurden die ersten fünf Situationen zum Schluss nochmals ausgewertet. In einigen Situationen konnten einzelne Merkmale aufgrund ungünstiger Kameraführung oder Körperhaltung des Hundes bzw. technischer Fehler der Kamera nicht ausgewertet werden. Die beobachteten Veränderungen wurden in Zahlen codiert und in das Officeprogramm Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) eingegeben.

8.4.3. Auswertung der Situationen im Einzelnen

Jede Situation wurde in Bezug auf sechs verhaltensspezifische Merkmale ausgewertet, welche Aussagekraft bezüglich des Angstverhaltens haben können. Hierbei wurden die Bewegung des Hundes (Bewegungsintensität und Körperspannung sowie Distanzveränderung), bestimmte Merkmale bezüglich Kopf, Körper und Rute, sowie Übersprungshandlungen und Lautäußerungen beurteilt.

Aufgrund von Besonderheiten in der jeweiligen Testsituation wurde für Situation 4 noch zusätzlich die Bereitschaft zur Futteraufnahme und für Situation 5 zusätzlich das Verhalten des Hundes bei Berührung beurteilt.

Grundsätzlich wurde jeder Verhaltenskomplex unter Zuhilfenahme vorher definierter Kriterien anhand einer 5-Punkte-Skala beurteilt, bei der 5 eine maximale Verbesserung und 1 eine maximale Verschlechterung bedeutet:

Tabelle 2: Klassifizierung der Veränderung des Angstverhaltens nach Gabe des Medikaments bzw. Placebos in fünf Kategorien von 1 (Angstverhalten maximal verstärkt) über 3 (keine Veränderung) bis 5 (Angstverhalten maximal verbessert).

5	Angstverhalten maximal verbessert
4	Angstverhalten leicht verbessert
3	Keine Veränderung
2	Angstverhalten leicht verstärkt
1	Angstverhalten maximal verstärkt

Dieses Bewertungsschema wurde für die Beurteilung jedes einzelnen Merkmals angepasst. Gleichzeitig ist es für eine objektive Beurteilung des Angstverhaltens unerlässlich zu berücksichtigen, welche Strategie der individuelle Hund grundsätzlich wählt. Dieselbe Veränderung einer Verhaltensweise, z.B. eine stärkere Rutenbewegung, kann sowohl Zeichen für eine Verbesserung des Angstverhaltens als auch Zeichen für eine Verstärkung des Angstverhaltens sein. Für eine exakte Beurteilung des Angstverhaltens im Einzelfall ist daher die Einteilung in Kategorien notwendig. Die Einteilung eines jeden Hundes in die unterschiedlichen Kategorien erfolgte bei der Beurteilung des ersten Verhaltenstests. Insgesamt ergibt sich somit ein detailliertes Auswertungsschema (Abbildung 22: Auswertung der Testsituationen).

9. Einteilung in Angsttypen

Einschlusskriterium für die Teilnahme an der Studie war eine generalisierte Angststörung der Hunde. Alle teilnehmenden Hunde zeigten somit schwerwiegendes Angstverhalten. Um detailliertere Aussagen über den Einfluss des Schweregrads der Angststörung auf den Behandlungserfolg zu erhalten, wurden die Hunde für die Auswertung in folgende Subgruppen eingeteilt:

- Angsttyp 1: Hunde mit höchstgradigem generalisierten Angstverhalten
- Angsttyp 2: Hunde mit hochgradigem generalisierten Angstverhalten
- Angsttyp 3: Hunde mit mittelgradigem generalisierten Angstverhalten

Die Einteilung erfolgte anhand der Videoauswertung von Situation 11 (Aufspannen eines Regenschirms unmittelbar auf Höhe des Hundes) des Verhaltenstests am Tag 0. Da es sich um eine Alltagssituation handelt, ist das Angstverhalten eines Hundes hier gut einschätzbar.

Ein Hund mit generalisiertem Angstverhalten kann je nach Verhaltensstrategie verschiedene Verhaltensweisen zeigen: z. B. ist es möglich, dass er eine hohe Bewegungsintensität zeigt, z. T. mit Fluchttendenz, oder eine minimale Bewegungsintensität bis hin zum kompletten „Freezing“. Der Kopf kann maximal abgesenkt bzw. submissiv angehoben werden oder auch von der Testperson weg gedreht werden. Dabei wird der Blick entweder abgewendet oder die Testperson wird vom Hund fixiert. Die Maulspalte kann langgezogen oder kurz und rund sein. Manche Hunde zeigen ein sog. „Submissive Grin“: die Mundwinkel werden dabei maximal nach oben gezogen. Andere Hunde versuchen zu schnappen oder zu beißen, zeigen häufiges Über-die-Schnauze-Lecken, angelegte Ohren, häufig mit intensivem Ohrenspiel, und weit aufgerissene Augen. Die Körperhaltung dieser Hunde ist meist geduckt mit gebeugten Gelenken. Die Rute wird maximal eingezogen und unter den Bauch geklemmt oder maximal gewedelt. Einige Hunde zeigen Übersprungshandlungen wie Kratzen, Schnuppern oder Gähnen, andere Hunde bellen oder winseln.

Die Kriterien für die Beurteilung der Hunde im Einzelnen finden sich im Anhang (siehe Abbildung 23: Einteilung in Angsttypen 1 bis 3). Aus der Abstufung der gezeigten Kriterien ergibt sich in der Gesamtschau der Grad des Angstverhaltens des jeweiligen Hundes (mittelgradig / hochgradig / höchstgradig).

10. Besitzerfragebogen am Ende der Studie

Am Studientag 3 wurden die Besitzer mittels eines weiteren Fragebogens befragt, ob sich das Verhalten ihres Hundes während der Studienzeit verändert hat. Die Besitzer sollten eventuelle Veränderungen im Verhalten ihres Hundes beschreiben und die Veränderung des Angstverhaltens durch Ankreuzen einer Skala beurteilen. Die Skala reichte von -5 (das Angstverhalten hat sich sehr stark

verschlechtert) über 0 (das Angstverhalten ist gleich geblieben) bis 5 (das Angstverhalten hat sich sehr stark verbessert). Die Besitzer konnten jeden Wert auf der Skala ankreuzen, auch Zwischenwerte.

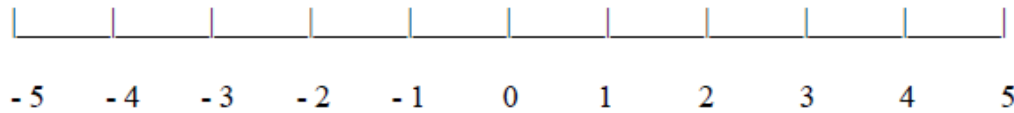


Abbildung 2: Skala des Besitzerfragebogens am Ende der Studie: Die Besitzer sollten ankreuzen, ob und wie sich das Verhalten ihres Hundes während der Studie verändert hat. Die Skala reichte von -5 (das Angstverhalten hat sich sehr stark verschlechtert) über 0 (keine Veränderung) bis 5 (das Angstverhalten hat sich sehr stark verbessert).

11. Verhaltensberatung nach Studienende

Nach Ende der Studie erhielten die Besitzer eine Erstberatung zur Verhaltenstherapie. Die Blutbefunde sowie das Verhalten ihres Hundes im Verhaltenstest wurden besprochen, ebenso wie mögliche Trainingsmethoden zur Verbesserung des Angstverhaltens.

12. Statistik

Die statistische Analyse der Rohdaten erfolgte mit Unterstützung von Herrn Dr. Sven Reese, Privatdozent an der Tierärztlichen Fakultät der LMU München, sowie Herrn Odilo Engel, Firma Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH.

Die experimentelle Einheit war der individuelle Hund. Die Analyse erfolgte nach dem Intention To Treat Principle in der gesamten Population mit Ausnahme der aufgrund fehlender Daten ausgeschlossenen Tiere mit SPSS (IBM, Armonk, NY, USA). Alle Daten wurden mittels deskriptiver Statistik insbesondere hinsichtlich Mittelwert, Median, SD und Range analysiert und wurden als Boxplot (Median mit Box als 2. und 3. Quartil; Whiskers nach Tukey-Procedure zur Darstellung von Ausreißern), Heatmap oder Histogramm dargestellt. Der Vergleich hinsichtlich Serum-Cortisol und Angsttyp zwischen den beiden Gruppen bzw. zwischen den Angsttypen erfolgte mittels Mann-Whitney-U Test, Kruskal-Wallis-Test und Dunn's Test und $p < 0,05$ wurde als signifikanter Unterschied betrachtet. Korrelationen wurden mittels Kendall τ_b analysiert.

IV. ERGEBNISSE

1. Demographie

Die beiden Behandlungsgruppen waren in Bezug auf Alter, Rasse und Geschlecht sehr ähnlich.

1.1. Rasse

Von den 54 Hunden, deren Verhaltenstests ausgewertet werden konnten, gehörten 26 Hunde (48,2%) FCI-Rassen an, 28 Hunde (51,9%) waren Mischlinge. Die Rassezugehörigkeiten im Detail sind im Anhang in Tabelle 5: Rassezugehörigkeit der Testhunde aufgelistet.

1.2. Alter

Stichtag für die Berechnung des Alters der Hunde war der Zeitpunkt des Studientages 0. Das Alter wurde aus den Angaben in den Fragebögen bzw. aus den Angaben der Halter am Studientag 0 berechnet. Die Altersspanne der Studienteilnehmer im Test variierte von einem Jahr bis zu elf Jahren. Die Hunde waren durchschnittlich 4,0 Jahre alt (SD 2,4). Die Hunde in der Pexion®-Gruppe waren durchschnittlich 4,4 Jahre alt (SD 2,3), die Hunde in der Placebo-Gruppe waren durchschnittlich 3,7 Jahre alt (SD 2,5).

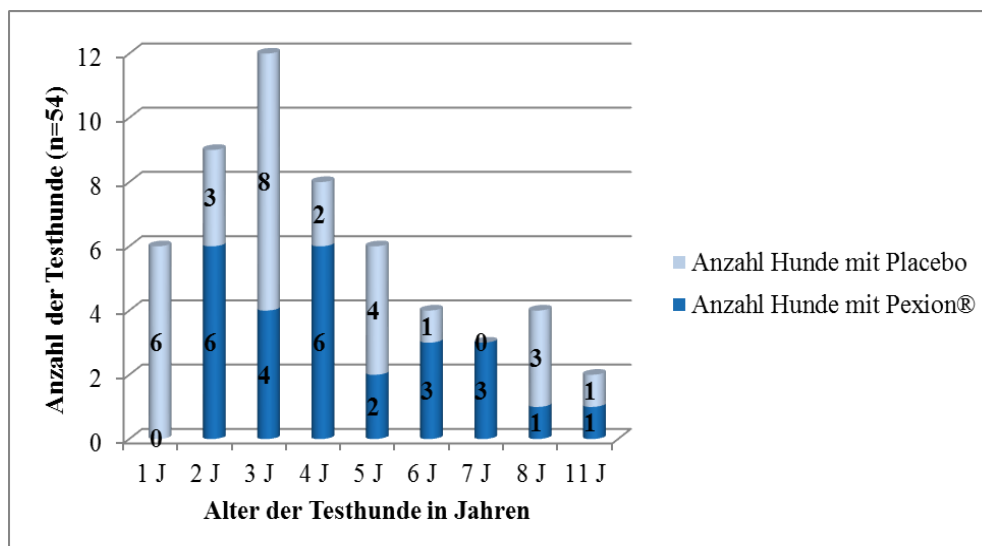


Abbildung 3: Die Hunde, deren Tests ausgewertet werden konnten ($n=54$), waren durchschnittlich 4,0 Jahre alt (SD 2,4). Die Hunde in der Pexion®-Gruppe waren durchschnittlich 4,4 Jahre (SD 2,3), die Hunde in der Placebo-Gruppe waren durchschnittlich 3,7 Jahre alt (SD 2,5).

1.3. Geschlecht

Von den 54 Hunden, deren Verhaltenstests ausgewertet werden konnten, waren 26 Hunde männlich (48,1%) und 28 weiblich (51,9%). Von den 26 Rüden waren 18 Rüden kastriert (69,2%), ein weiterer Rüde trug ein Hormonimplantat zur hormonellen Kastration. Von den 28 Hündinnen waren 22 kastriert (78,6%).

Von den 26 Hunden, deren Verhaltenstests ausgewertet werden konnten und welche Pexion® erhielten, waren 13 Hunde männlich (50,0%) und 13 weiblich (50,0%). Von den 13 Rüden waren 11 Rüden kastriert (84,6%) und 2 Rüden unkastriert (15,4%), von den 13 Hündinnen waren 10 kastriert (76,9%) und 3 unkastriert (23,1%).

Von den 28 Hunden, deren Verhaltenstests ausgewertet werden konnten und welche das Placebo erhielten, waren 13 Hunde männlich (46,4%) und 15 weiblich (53,6%). Von den 13 Rüden waren 7 Rüden kastriert (53,8%), 5 unkastriert (38,5%) und ein weiterer Rüde trug ein Hormonimplantat zur hormonellen Kastration (7,7%). Von den 15 Hündinnen waren 12 kastriert (80,0%) und 3 unkastriert (20,0%).

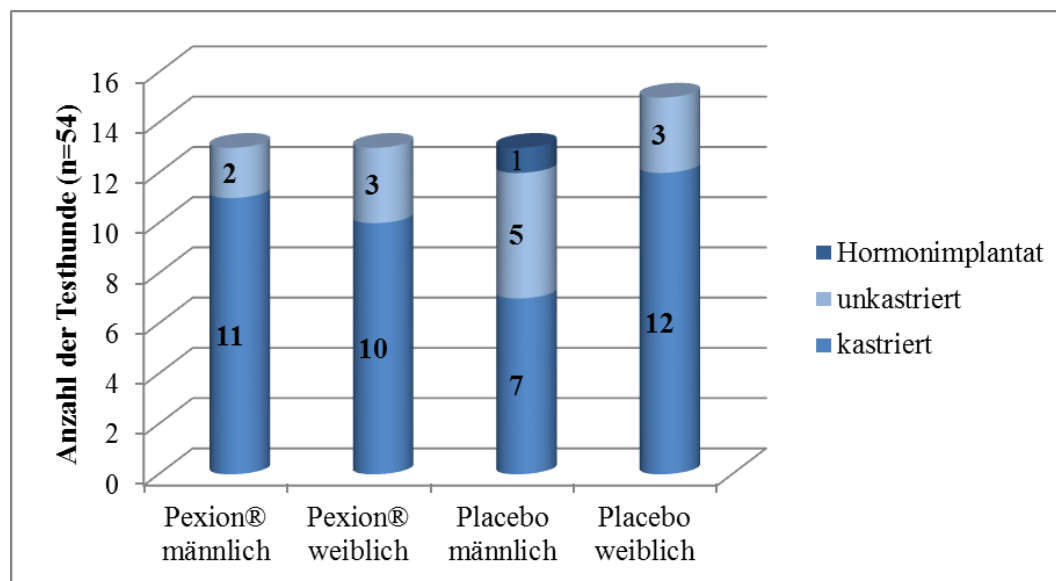


Abbildung 4: Geschlecht der Testhunde: 26 Hunde, deren Tests ausgewertet werden konnten, erhielten Pexion®: 13 Hunde aus dieser Gruppe waren männlich, 11 davon kastriert, 2 unkastriert; 13 Hunde aus der Pexion®-Gruppe waren weiblich, davon 10 kastriert und 3 unkastriert. 28 Hunde, deren Tests ausgewertet werden konnten, waren in der Placebo-Gruppe: 13 von diesen Hunden waren männlich, 7 davon kastriert, 5 unkastriert, 1 Hund trug ein Hormonimplantat; 15 Hunde waren weiblich, 12 davon kastriert, 3 unkastriert.

2. Angsttypen

Von den 54 Hunden, deren Tests ausgewertet wurden, zeigten 18 Hunde höchstgradiges generalisiertes Angstverhalten (Angsttyp 1), 23 Hunde hochgradiges generalisiertes Angstverhalten (Angsttyp 2) und 13 Hunde mittelgradiges generalisiertes Angstverhalten (Angsttyp 3).

Von den 54 Hunden, deren Tests ausgewertet werden konnten, erhielten 26 Hunde den Wirkstoff Imepitoin. Von diesen 26 Hunden wurden 6 Hunde der Kategorie Angsttyp 1 zugeordnet, 12 Hunde der Kategorie Angsttyp 2 und 8 Hunde der Kategorie Angsttyp 3.

Von den 28 Hunden der Placebo-Gruppe wurden 12 Hunde der Kategorie Angsttyp 1 zugeordnet, 11 Hunde der Kategorie Angsttyp 2 und 5 Hunde der Kategorie Angsttyp 3.

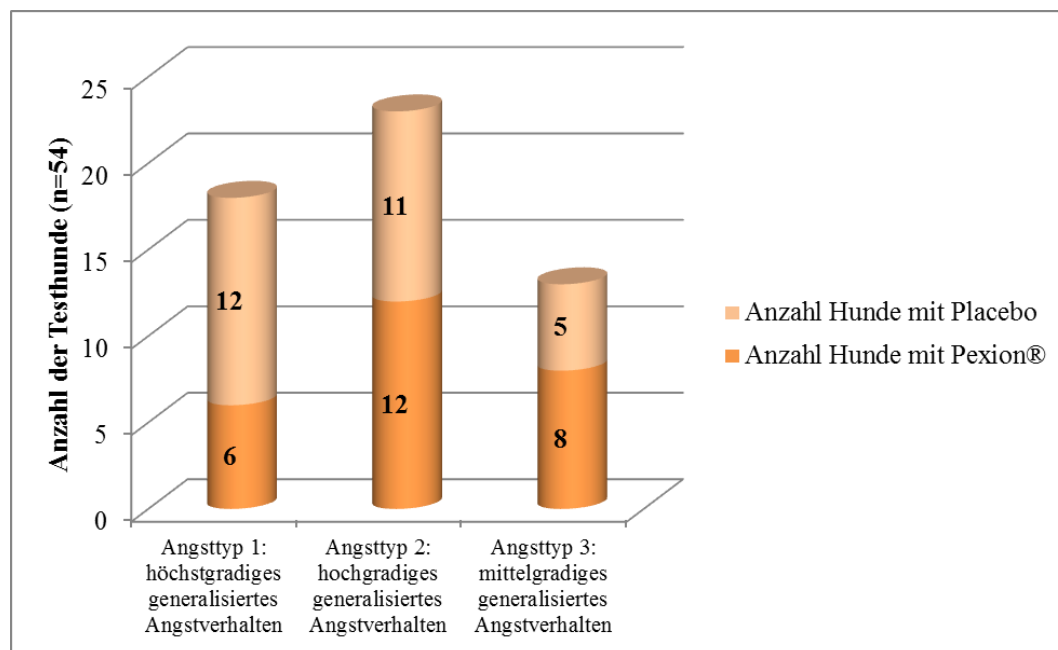


Abbildung 5: Einteilung der Hunde in Angsttypen: Von den 54 Hunden, deren Tests ausgewertet werden konnten, wurden 18 Hunde der Kategorie Angsttyp 1 zugeordnet, 23 Hunde der Kategorie Angsttyp 2 und 13 Hunde der Kategorie Angsttyp 3.

3. Blutergebnisse

Bei einem der 54 Hunde, deren Tests ausgewertet werden konnten, war die Blutentnahme aufgrund seines massiven Angstverhaltens nicht möglich (Fall 20).

In weiteren Fällen konnten die Blutwerte des ersten Studientermins (drei Fälle:

25, 26, 27) bzw. der ermittelte Cortisolwert am zweiten Studientermin (fünf Fälle: 7, 8, 22, 23, 24) nicht ausgewertet werden, da der Paketdienst die Pakete nicht wie vereinbart abholte und die Blutproben über ein Wochenende ungekühlt waren bzw. die Pakete über einen Zeitraum von über zwei Wochen durch den Paketdienst nicht mehr auffindbar und so lange ebenfalls ungekühlt waren. Insgesamt konnten 55 Einzelparameter in fünf Fällen (Fälle 23, 24, 37, 40, 51) aufgrund von technischen Problemen im Labor nicht ausgewertet werden.

Von den teilnehmenden Hunden musste kein Hund aufgrund seiner Blutwerte von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen werden. Ein Hund (Fall 24) hatte sehr niedrige Cortisolwerte bei normalen Elektrolytwerten. Er wurde trotzdem in die Studie eingeschlossen, da dieser Befund den Besitzern sowie den überweisenden Tierärzten bereits bekannt war. ACTH-Tests waren bereits zweimal durchgeführt worden ohne Bestätigung einer Morbus Addison Erkrankung. Nach Studienende wurde erneut ein ACTH-Stimulationstest durchgeführt, ebenfalls ohne Ergebnis. Alle sonstigen Blutwerte dieses Hundes sowie die Blutwerte der anderen Hunde lagen im physiologischen Bereich.

4. Ergebnisse der klinischen Untersuchung

In 30 Fällen hatten die Besitzer im Fragebogen Vorerkrankungen ihrer Hunde beschrieben. Keiner der Hunde musste aufgrund seiner Vorerkrankungen von der Studie ausgeschlossen werden.

In 17 Fällen wurden Befunde in der klinischen Allgemeinuntersuchung erhoben. Keiner der Hunde musste aufgrund dieser Befunde von der Studie ausgeschlossen werden.

Die Vorerkrankungen und Befunde der klinischen Allgemeinuntersuchung sind im Anhang in Tabelle 6: Vorerkrankungen der Testhunde und Befunde der klinischen Untersuchung dargestellt.

5. Nebenwirkungen

Insgesamt bemerkten die Besitzer in 25 von 60 Fällen Nebenwirkungen; in manchen Fällen traten mehrere Nebenwirkungen gleichzeitig auf. In der Pexion®-Gruppe traten in 13 von 30 Fällen Nebenwirkungen auf. Die häufigsten von den Besitzern beobachteten Nebenwirkungen waren Ataxien, Hyperaktivität und

Müdigkeit. In der Placebo-Gruppe traten in 12 von 30 Fällen Nebenwirkungen auf. Die häufigsten von den Besitzern beobachteten Nebenwirkungen in dieser Gruppe waren Müdigkeit und Diarrhoe.

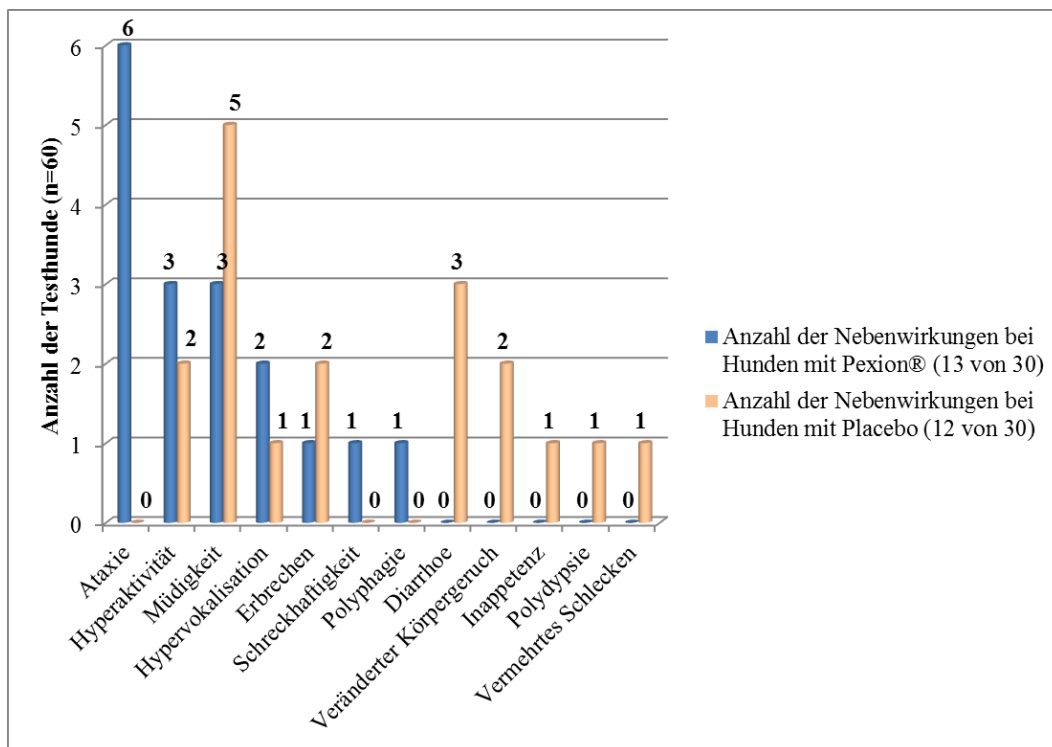


Abbildung 6: In 13 von 30 Fällen traten in der Pexion®-Gruppe Nebenwirkungen auf. Die häufigsten von den Besitzern beobachteten Nebenwirkungen in dieser Gruppe waren Ataxien, Hyperaktivität und Müdigkeit. In der Placebo-Gruppe traten in 12 von 30 Fällen Nebenwirkungen auf. Am häufigsten wurden Müdigkeit und Diarrhoe beschrieben.

6. Effekte auf den Serum-Cortisolwert

6.1. Cortisolwerte der Behandlungsgruppen an Tag 0

Der Serum-Cortisolwert der teilnehmenden Hunde betrug an Tag 0 im Mittel 79,6 nmol/l (n=59) bei einem Referenzbereich von 24,8-124,2 nmol/l (SD 45,6 nmol/l, Min. 4,8 nmol/l, Max. 192,4 nmol/l, Median 70,7 nmol/l).

Der Serum-Cortisolwert der Hunde aus der Pexion®-Gruppe betrug an Tag 0 im Mittel 71,7 nmol/l (n=29, SD 42,4 nmol/l, Min. 4,8 nmol/l, Max. 169,7 nmol/l, Median 70,1 nmol/l).

Der Serum-Cortisolwert der Hunde aus der Placebo-Gruppe betrug an Tag 0 im Mittel 87,3 nmol/l (n=30, SD 48,0 nmol/l, Min. 24,2 nmol/l, Max. 192,4 nmol/l, Median 74,5 nmol/l).

6.2. Korrelation von Cortisolwert an Tag 0 und Angsttyp

In der Gruppe Angsttyp 1 (Hunde mit höchstgradigem generalisierten Angstverhalten) betrug der Serum-Cortisolwert an Tag 0 im Mittel 97,3 nmol/l (SD 52,5 nmol/l, Min. 24,2 nmol/l, Max. 192,4 nmol/l, Median 84,6 nmol/l) und war damit höher als in den Gruppen Angsttyp 2 (Hunde mit hochgradigem generalisierten Angstverhalten) mit einem Mittelwert von 85,5 nmol/l (SD 42,2 nmol/l, Min. 4,8 nmol/l, Max. 155,4 nmol/l, Median 82,3 nmol/l) und Angsttyp 3 (Hunde mit mittelgradigem generalisierten Angstverhalten) mit einem Mittelwert von 50,3 nmol/l (SD 23,4 nmol/l, Min. 21,8 nmol/l, Max. 99,9 nmol/l, Median 45,3 nmol/l). Der Serum-Cortisolwert an Tag 0 korrelierte mit dem Angstlevel (Kendall τ_b ; $p < 0,01$).

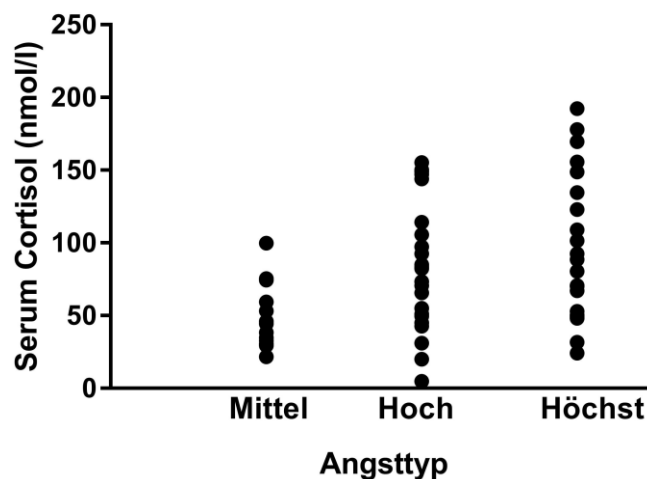


Abbildung 7: Korrelation Serum-Cortisol an Tag 0 mit dem Angsttyp: Der Serum-Cortisolwert an Tag 0 korrelierte mit den Angsttypen (Kendall τ_b ; $p < 0,01$) und war bei den Hunden der Kategorie Angsttyp 1 (höchstgradiges generalisiertes Angstverhalten) mit einem Mittelwert von 97,3 nmol/l am höchsten.

6.3. Cortisolwerte an Tag 3 und relative Unterschiede

Der Serum-Cortisolwert der Hunde aus der Pexion[®]-Gruppe betrug an Tag 3 im Mittel 61,8 nmol/l ($n=27$) bei einem Referenzbereich von 24,8-124,2 nmol/l (SD 34,1 nmol/l, Min. 8,3 nmol/l, Max. 121,2 nmol/l, Median 55,8 nmol/l).

Der Serum-Cortisolwert der Hunde aus der Placebo-Gruppe betrug an Tag 3 im Mittel 97,6 nmol/l ($n=28$, SD 61,2 nmol/l, Min. 30,4 nmol/l, Max. 295,3 nmol/l, Median 82,4 nmol/l).

Der relative Cortisol-Unterschied aller Hunde in der Pexion[®]-Gruppe betrug im

Mittel 3,4 nmol/l (SD 71,7 nmol/l, Min. -75,3 nmol/l, Max. 230,1 nmol/l, Median -21,1 nmol/l), der relative Cortisol-Unterschied aller Hunde in der Placebo-Gruppe betrug 19,8 nmol/l (SD 50,1 nmol/l, Min. -53,3 nmol/l, Max. 177,2 nmol/l, Median 11,6 nmol/l). Die Veränderung im Cortisol-Wert unterschied sich signifikant zwischen den Behandlungsgruppen ($p < 0,05$; Mann-Whitney $U = 249,0$; Kruskal-Wallis-Test $p=0,0153$).

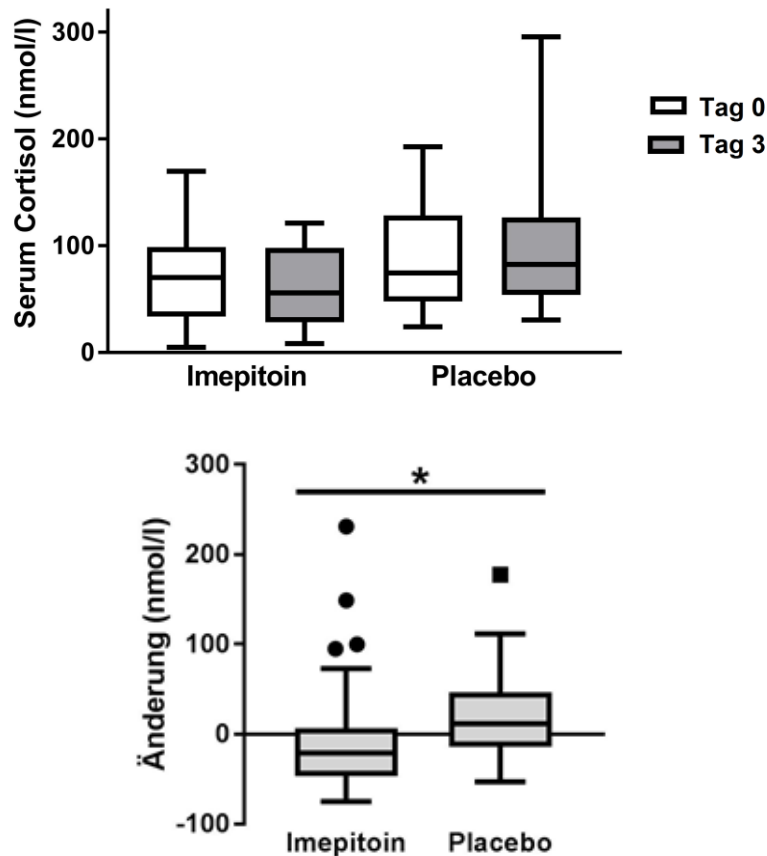


Abbildung 8 und Abbildung 9: Die Veränderung des Serum-Cortisols von Tag 0 zu Tag 3 und die relative Cortisol-Änderung: Der Serum-Cortisolwert der Hunde aus der Pexion®-Gruppe sank von 71,7 nmol/l an Tag 0 auf 61,8 nmol/l an Tag 3, der Serum-Cortisolwert der Hunde aus der Placebo-Gruppe stieg von 87,3 nmol/l an Tag 0 auf 97,6 nmol/l an Tag 3. Die Veränderung im Cortisol-Wert von 3,4 nmol/l in der Pexion®-Gruppe unterschied sich signifikant von der Änderung des Cortisol-Werts von 19,8 nmol/l in der Placebo-Gruppe ($p < 0,05$; Mann-Whitney $U = 249,0$; Kruskal-Wallis-Test $p=0,0153$).

6.4. Cortisolwerte der Hunde bezogen auf die Angsttypen

Bei den Hunden mit höchstgradigem generalisierten Angstverhalten (Angsttyp 1) betrug der Serum-Cortisolwert an Tag 0 im Mittel 102,2 nmol/l bei den Hunden aus der Pexion®-Gruppe ($n=7$, SD 52,4 nmol/l, Min. 31,7 nmol/l, Max.

169,7 nmol/l, Median 109,0 nmol/l) und 94,7 nmol/l bei den Hunden aus der Placebo-Gruppe (n=14, SD 50,8 nmol/l, Min. 24,2 nmol/l, Max. 192,4 nmol/l, Median 84,6 nmol/l). An Tag 3 betrug der Serum-Cortisolwert bei diesen Hunden im Mittel 82,1 nmol/l in der Pexion®-Gruppe (n=7, SD 38,9 nmol/l, Min. 24,6 nmol/l, Max. 121,2 nmol/l, Median 102,4 nmol/l) und 115,5 nmol/l in der Placebo-Gruppe (n=13, SD 69,4 nmol/l, Min. 30,4 nmol/l, Max. 295,3 nmol/l, Median 91,6 nmol/l).

Bei den Hunden mit hochgradigem generalisierten Angstverhalten (Angsttyp 2) betrug der Serum-Cortisolwert an Tag 0 im Mittel 72,9 nmol/l bei den Hunden aus der Pexion®-Gruppe (n=13, SD 36,9 nmol/l, Min. 4,8 nmol/l, Max. 149,0 nmol/l, Median 70,7 nmol/l) und 94,4 nmol/l bei den Hunden aus der Placebo-Gruppe (n=11, SD 49,1 nmol/l, Min. 31,2 nmol/l, Max. 155,4 nmol/l, Median 85,0 nmol/l). An Tag 3 betrug der Serum-Cortisolwert bei diesen Hunden im Mittel 55,6 nmol/l in der Pexion®-Gruppe (n=13, SD 33,2 nmol/l, Min. 8,3 nmol/l, Max. 119,2 nmol/l, Median 51,6 nmol/l) und 92,8 nmol/l in der Placebo-Gruppe (n=10, SD 58,8 nmol/l, Min. 34,8 nmol/l, Max. 213,6 nmol/l, Median 79,5 nmol/l).

Bei den Hunden mit mittelgradigem generalisierten Angstverhalten (Angsttyp 3) betrug der Serum-Cortisolwert an Tag 0 im Mittel 46,2 nmol/l bei den Hunden aus der Pexion®-Gruppe (n=9, SD 25,6 nmol/l, Min. 21,8 nmol/l, Max. 99,9 nmol/l, Median 34,8 nmol/l) und 51,2 nmol/l bei den Hunden aus der Placebo-Gruppe (n=5, SD 17,0 nmol/l, Min. 30,6 nmol/l, Max. 75,6 nmol/l, Median 46,1 nmol/l). An Tag 3 betrug der Serum-Cortisolwert bei diesen Hunden im Mittel 52,8 nmol/l in der Pexion®-Gruppe (n=7, SD 26,0 nmol/l, Min. 24,0 nmol/l, Max. 98,0 nmol/l, Median 46,6 nmol/l) und 60,3 nmol/l in der Placebo-Gruppe (n=5, SD 16,7 nmol/l, Min. 39,7 nmol/l, Max. 84,5 nmol/l, Median 61,6 nmol/l).

Für die relativen Cortisol-Unterschiede ergeben sich in Bezug auf die drei verschiedenen Angsttypen folgende Werte: In der Pexion®-Gruppe betrug der relative Cortisol-Unterschied der Hunde mit höchstgradigem generalisierten Angstverhalten (Angsttyp 1) im Mittel 3,7 nmol/l (SD 101,6, Min. -51,3 nmol/l, Max. 230,9 nmol/l, Median -32,5 nmol/l), in der Placebo-Gruppe 37,2 nmol/l (SD 57,7 nmol/l, Min. -42,2 nmol/l, Max. 177,2 nmol/l, Median 37,2 nmol/l).

Bei den Hunden mit hochgradigem generalisierten Angstverhalten (Angsttyp 2)

betrug der relative Cortisol-Unterschied in der Pexion®-Gruppe im Mittel -7,6 nmol/l (SD 55,7 nmol/l, Min. -75,3 nmol/l, Max. 99,8 nmol/l, Median -24,2 nmol/l), in der Placebo-Gruppe -5,8 nmol/l (SD 28,9 nmol/l, Min. -53,3 nmol/l, Max. 42,0 nmol/l, Median 3,6 nmol/l).

Bei den Hunden mit mittelgradigem generalisierten Angstverhalten (Angsttyp 3) betrug der relative Cortisol-Unterschied in der Pexion®-Gruppe im Mittel 23,4 nmol/l (SD 70,6 nmol/l, Min. -37,5 nmol/l, Max. 148,8 nmol/l, Median -1,9 nmol/l), in der Placebo-Gruppe 25,6 nmol/l (SD 49,1 nmol/l, Min. -13,9 nmol/l, Max. 111,1 nmol/l, Median 11,8 nmol/l).

Der Unterschied im Cortisol-Wert zwischen den beiden Behandlungsgruppen ist signifikant ($p < 0,05$; Mann-Whitney $U = 249,0$; Kruskal-Wallis-Test $p = 0,0153$). Aufgrund der Vielzahl der Gruppen sind die Unterschiede im Vergleich der Einzelgruppen jedoch nicht signifikant (Dunn's Test, $p > 0,05$).

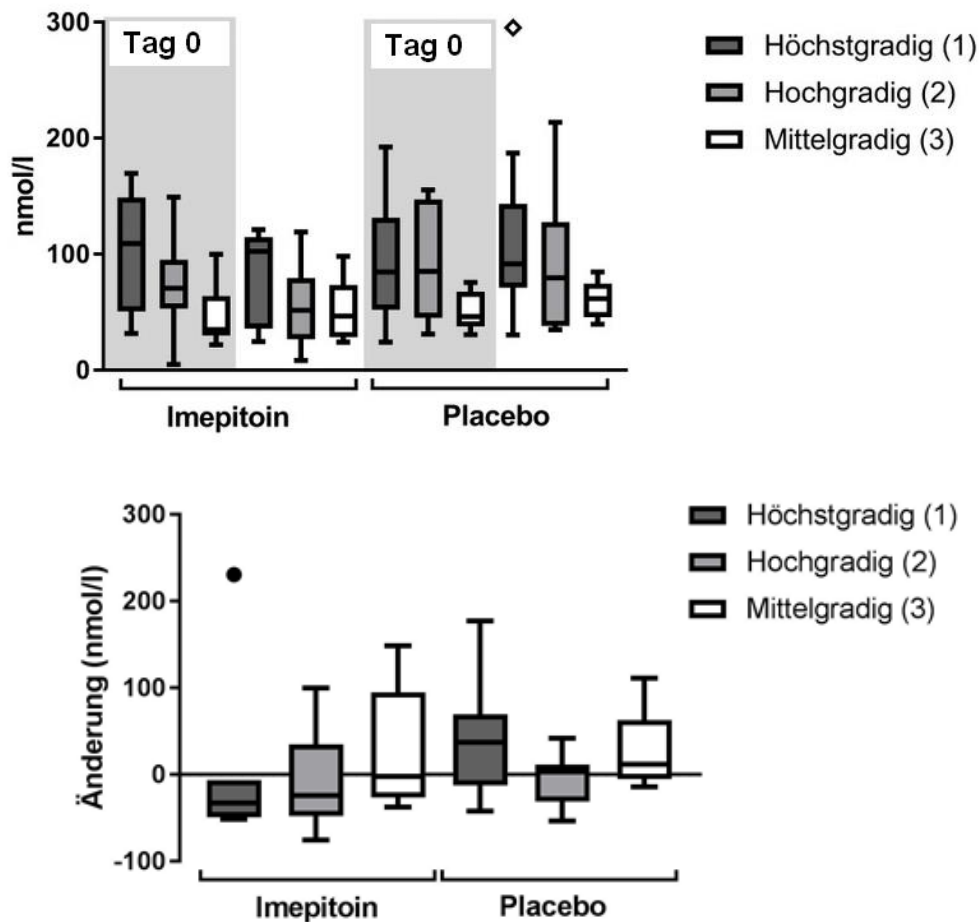


Abbildung 10 und Abbildung 11: Darstellung der absoluten Serum-Cortisol-Werte der Hunde sowie der relativen Unterschiede der Serum-Cortisolwerte, jeweils bezogen auf die Angsttypen: Bei den Hunden des Angsttyps 1 betrug der Serum-Cortisolwert an Tag 0 im Mittel 102,2 nmol/l (Pexion®-Gruppe) bzw. 94,7 nmol/l (Placebo-Gruppe). An Tag 3 betrug der Serum-Cortisolwert bei diesen Hunden im Mittel 82,1 nmol/l (Pexion®-Gruppe) bzw. 115,5 nmol/l (Placebo-Gruppe). Bei den Hunden des Angsttyps 2 betrug der Serum-Cortisolwert an Tag 0 im Mittel 72,9 nmol/l (Pexion®-Gruppe) bzw. 94,4 nmol/l (Placebo-Gruppe). An Tag 3 betrug der Serum-Cortisolwert bei diesen Hunden im Mittel 55,6 nmol/l (Pexion®-Gruppe) bzw. 92,8 nmol/l (Placebo-Gruppe). Bei den Hunden des Angsttyps 3 betrug der Serum-Cortisolwert an Tag 0 im Mittel 46,2 nmol/l (Pexion®-Gruppe) bzw. 51,2 nmol/l (Placebo-Gruppe). An Tag 3 betrug der Serum-Cortisolwert bei diesen Hunden im Mittel 52,8 nmol/l (Pexion®-Gruppe) bzw. 60,3 nmol/l (Placebo-Gruppe). In der Pexion®-Gruppe betrug der relative Cortisol-Unterschied der Hunde des Angsttyps 1 im Mittel 3,7 nmol/l, in der Placebo-Gruppe 37,2 nmol/l. Bei den Hunden des Angsttyps 2 betrug der relative Cortisol-Unterschied in der Pexion®-Gruppe im Mittel -7,6 nmol/l und in der Placebo-Gruppe -5,8 nmol/l. Bei den Hunden des Angsttyps 3 betrug der relative Cortisol-Unterschied in der Pexion®-Gruppe im Mittel 23,4 nmol/l und in der Placebo-Gruppe 25,6 nmol/l. Der Unterschied im Cortisol-Wert zwischen den beiden Behandlungsgruppen ist signifikant ($p < 0,05$; Mann-Whitney $U = 249,0$; Kruskal-Wallis-Test $p = 0,0153$). Aufgrund der Vielzahl der Gruppen sind die Unterschiede im Vergleich der Einzelgruppen jedoch nicht signifikant (Dunn's Test, $p > 0,05$).

7. Effekte auf das Verhalten

7.1. Effekte auf das Verhalten in allen Situationen

Jeder Verhaltenskomplex wurde unter Zuhilfenahme vorher definierter Kriterien anhand einer 5-Punkte-Skala beurteilt, bei der 5 eine maximale Verbesserung und 1 eine maximale Verschlechterung bedeutet (siehe Tabelle 2). Ein Wert von 3 auf der 5-Punkte-Skala ist als „keine Veränderung“ definiert.

Die Auswertung der Veränderung des Verhaltens der Hunde in allen Situationen ergibt einen Mittelwert von 2,97 Punkten für die Hunde in der Pexion®-Gruppe (SD 0,24) sowie einen Mittelwert von 2,90 Punkten für die Hunde in der Placebo-Gruppe (SD 0,24). Zwischen den beiden Gruppen gibt es keine signifikanten Unterschiede in der Veränderung des Angstverhaltens ($p > 0,05$; t-Test: $p=0,29$; Levene-Test: $p=0,80$).

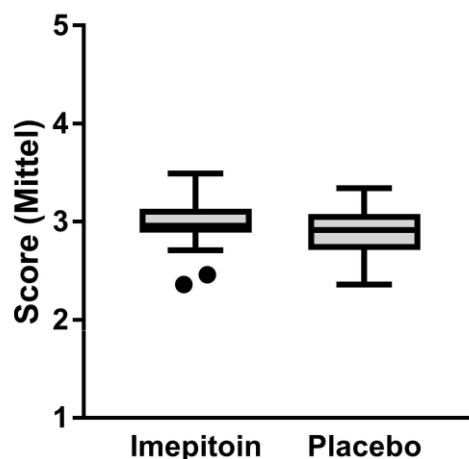


Abbildung 12: Verhaltens-Score aller Situationen: Die Auswertung der Veränderung des Verhaltens der Hunde in allen Situationen ergibt einen Mittelwert von 2,97 Punkten für die Hunde in der Pexion®-Gruppe (SD 0,24) sowie einen Mittelwert von 2,90 Punkten für die Hunde in der Placebo-Gruppe (SD 0,24). Zwischen den beiden Gruppen gibt es keine signifikanten Unterschiede in der Veränderung des Angstverhaltens ($p > 0,05$).

7.2. Effekte auf das Verhalten in den Alltags-, Bedrohungs- und Geräuschsituationen

7.2.1. Alltagssituationen

Die Auswertung der Veränderung des Verhaltens der Hunde in der Pexion®-Gruppe während der Alltagssituationen im Verhaltenstest ergab einen Durchschnitts-Mittelwert von 2,98 Punkten (SD 0,33). Die Auswertung der

Veränderung des Verhaltens der Hunde in der Placebo-Gruppe während der Alltagssituationen im Verhaltenstest ergab einen Durchschnitts-Mittelwert von 2,84 Punkten (SD 0,31).

7.2.2. Bedrohungssituationen

Die Auswertung der Veränderung des Verhaltens der Hunde in der Pexion®-Gruppe während der Bedrohungssituationen des Verhaltenstests ergab einen Durchschnitts-Mittelwert von 2,96 Punkten (SD 0,30), bei den Hunden in der Placebo-Gruppe einen Durchschnitts-Mittelwert von 2,92 Punkten (SD 0,30).

7.2.3. Geräuschsituationen

Die Auswertung der Veränderung des Verhaltens der Hunde in der Pexion®-Gruppe während der Geräuschsituationen des Verhaltenstests ergab einen Durchschnitts-Mittelwert von 2,96 Punkten (SD 0,26), bei den Hunden in der Placebo-Gruppe einen Durchschnitts-Mittelwert von 2,99 Punkten (SD 0,35).

7.2.4. Keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen

Die Veränderungen des Verhaltens der Hunde in der Pexion®-Gruppe unterscheiden sich weder in den Alltagssituationen noch in den Bedrohungs- oder Geräuschsituationen signifikant von den Veränderungen des Verhaltens der Hunde in der Placebo-Gruppe (jeweils $p > 0,05$; Alltagssituationen: $p=0,51$; Bedrohungssituationen: $p=0,95$; Geräuschsituationen: $p=0,16$).

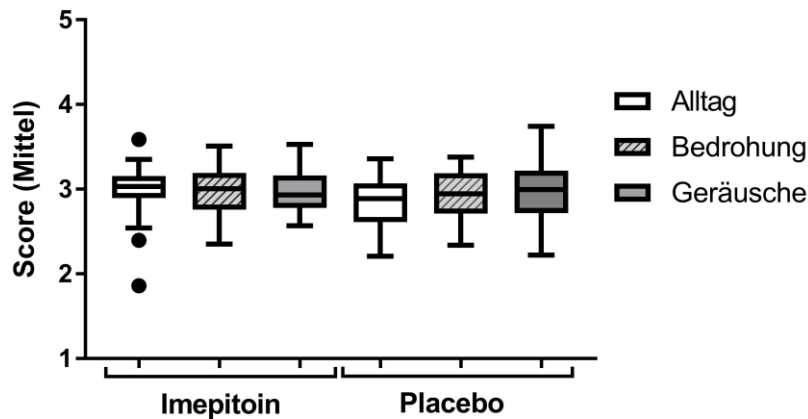


Abbildung 13: Verhaltens-Score: Die Auswertung der Veränderung des Verhaltens der Hunde ergab folgende Durchschnitts-Mittelwerte: in den Alltagssituationen 2,98 Punkte (SD 0,33) in der Pexion®-Gruppe und 2,84 Punkte (SD 0,31) in der Placebo-Gruppe; in den Bedrohungssituationen 2,96 Punkte (SD 0,30) in der Pexion®-Gruppe und 2,92 Punkte (SD 0,30) in der Placebo-Gruppe und in den Geräuschsituationen 2,96 Punkte (SD 0,26) in der Pexion®-Gruppe und 2,99 Punkte (SD 0,35) in der Placebo-Gruppe. Die Auswertung der Veränderung des Verhaltens der Hunde von Tag 0 zu Tag 3 ergab keine signifikanten Unterschiede, weder für die Alltagssituationen noch für die Bedrohungs- oder Geräuschsituationen (jeweils $p > 0,05$).

7.3. Darstellung der Verhaltensveränderungen in einer Heatmap

Die Veränderungen des Verhaltens der einzelnen Hunde in den einzelnen Situationen sind in einer Heatmap grafisch darstellbar. Jede Spalte entspricht der Verhaltensänderung eines Hundes in den einzelnen Situationen. Die schwarzen Kreuze auf weißem Grund stellen die Situationen dar, die nicht ausgewertet werden konnten. Die verschiedenen Farben stehen für den Wert der Verhaltensänderung: Die Farbe Rot steht für den Wert 1 (Angstverhalten maximal verstärkt), die Farbe Grün steht für den Wert 3 (keine Veränderung) und die Farbe Lila steht für den Wert 5 (Angstverhalten maximal verbessert). Die Farbübergänge markieren jeweils die Werte dazwischen anhand folgender Skala:

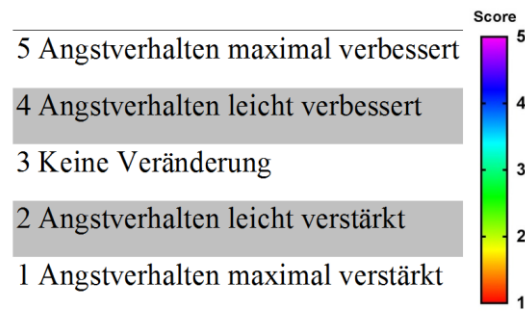


Abbildung 14: Skala zur farblichen Darstellung der Verhaltensänderungen in der Heatmap von der Farbe Rot = 1 (Angstverhalten maximal verstärkt) über die Farbe Grün = 3 (keine Veränderung) bis zur Farbe Lila = 5 (Angstverhalten maximal verbessert).

Durch Übersetzung der Verhaltensänderungen der einzelnen Hunde in den jeweiligen Situationen in oben genannte Farbcodes ergibt sich folgende grafische Gesamtübersicht:

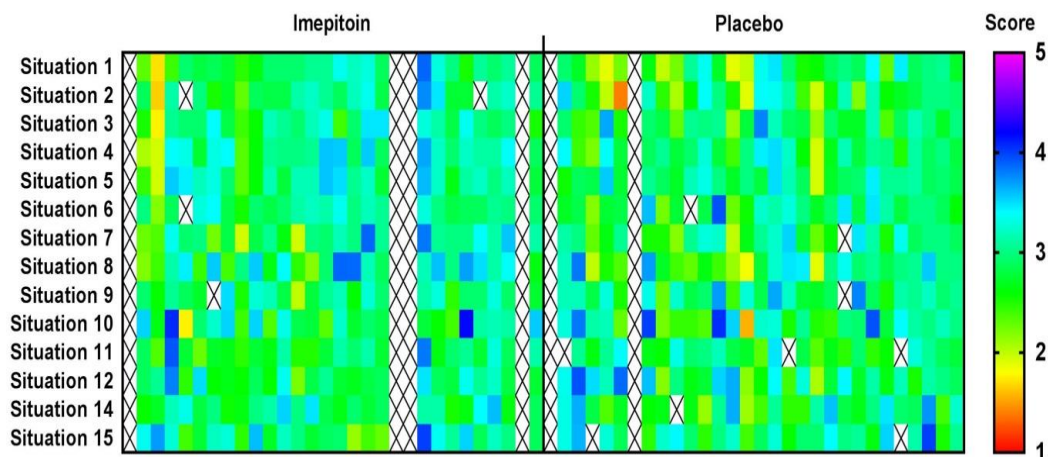


Abbildung 15: Heatmap zur grafischen Darstellung des Verhaltens der einzelnen Hunde mithilfe von Farben in den einzelnen Situationen. Jede Spalte entspricht der Verhaltensänderung eines Hundes, die Farben stehen für den Wert der Verhaltensänderung. Die Farbe Grün, welche hier überwiegt, steht für den Wert 3 (keine Veränderung des Verhaltens).

Die Farbe Grün steht für den Wert 3 (keine Veränderung des Verhaltens). In der Heatmap ist deutlich zu sehen, dass diese Farbe überwiegt. In den meisten Situationen hat sich das Verhalten der Hunde nicht wesentlich verändert.

8. Ergebnisse des Besitzerfragebogens am Ende der Studie

Zum Ende der Studie wurden die Besitzer gebeten, einen weiteren Fragebogen auszufüllen.

8.1. Beschreibung von Verhaltensänderungen

Im ersten Teil des Abschluss-Fragebogens wurden die Besitzer nach Verhaltensänderungen ihrer Hunde gefragt.

Die Besitzer der Hunde in der Pexion®-Gruppe beschrieben am häufigsten, dass ihre Hunde während der Studienzeit entspannter (10 Fälle) und mutiger (7 Fälle) waren und dass sich ihr Verhalten gegenüber Artgenossen verbessert hätte (5 Fälle). Außerdem beschrieben sie eine Zunahme der Vokalisation (4 Fälle), dass ihre Hunde aktiver und anhänglicher (jeweils 4 Fälle), müder, ruhiger oder besser gelaunt waren (jeweils 2 Fälle) sowie dass sie schreckhafter, verträumter, lethargischer, neugieriger, agiler, unruhiger oder weniger folgsam waren (jeweils 1 Fall).

Die Besitzer der Hunde in der Placebo-Gruppe beschrieben ebenfalls am häufigsten, dass ihre Hunde entspannter waren (6 Fälle). Sie beschrieben auch, dass ihre Hunde müder und ruhiger waren (jeweils 4 Fälle). Des Weiteren beschrieben diese Besitzer eine Zunahme der Vokalisation, einen veränderten Geruch ihrer Hunde und eingeschüchtertes Verhalten (jeweils 2 Fälle) sowie dass ihre Hunde aktiver, schreckhafter, verträumter, lethargischer, nervöser und empfindlicher waren sowie dass sie weniger Appetit hatten, Polydypsie zeigten oder mehr schleckten (jeweils 1 Fall).

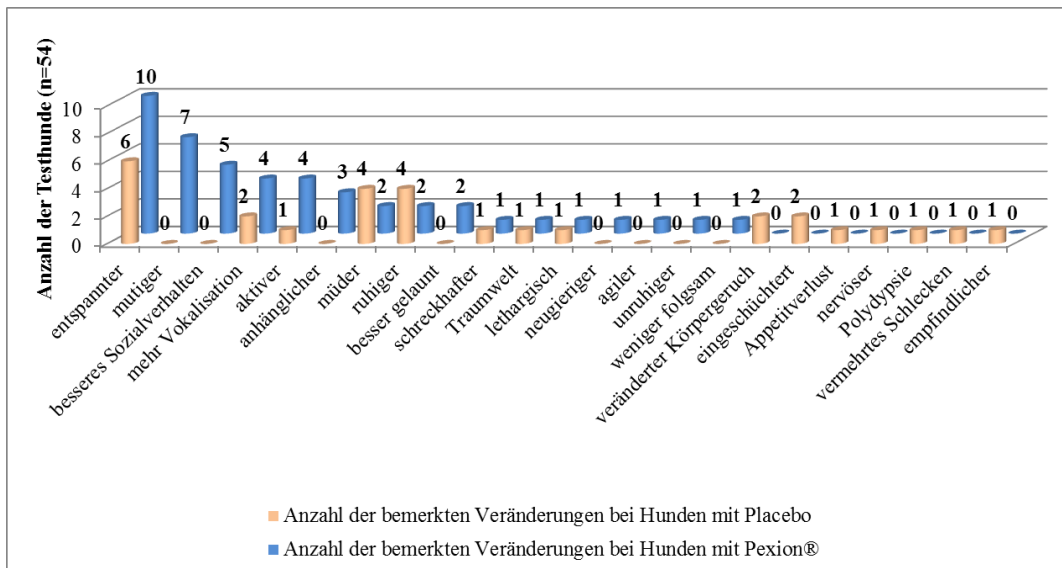


Abbildung 16: Ergebnis des Besitzerfragebogens am Ende der Studie: Die Besitzer der Hunde in der Pexion®-Gruppe beschrieben am häufigsten, dass ihre Hunde während der Studienzeit entspannter (10 Fälle) und ruhiger (7 Fälle) waren und dass sich ihr Verhalten gegenüber Artgenossen verbessert hätte (5 Fälle). Die Besitzer der Hunde in der Placebo-Gruppe beschrieben am häufigsten, dass ihre Hunde entspannter waren (6 Fälle); sie beschrieben auch, dass ihre Hunde müder und ruhiger waren (jeweils 4 Fälle).

8.2. Beurteilung der Verhaltensänderung anhand einer Skala

Im zweiten Teil des Abschluss-Fragebogens sollten die Besitzer auf einer Skala von -5 (das Angstverhalten hat sich sehr stark verschlechtert) bis +5 (das Angstverhalten hat sich sehr stark verbessert) ankreuzen, ob sich das Angstverhalten ihrer Hunde verändert hat. Die Besitzer der Imepitoin-Gruppe kreuzten im Durchschnitt einen Wert von 1,0 an (SD 1,3), während die Besitzer der Placebo-Gruppe im Durchschnitt einen Wert von 0,4 (SD 1,2) ankreuzten.

Zusammenfassend nahmen die Besitzer der Hunde in der Imepitoin-Gruppe eine leicht höhere Verbesserung des Angstverhaltens ihres Hundes wahr im Vergleich zu den Besitzern der Hunde in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p > 0,05$; Mann Whitney Test: $p=0,19$).

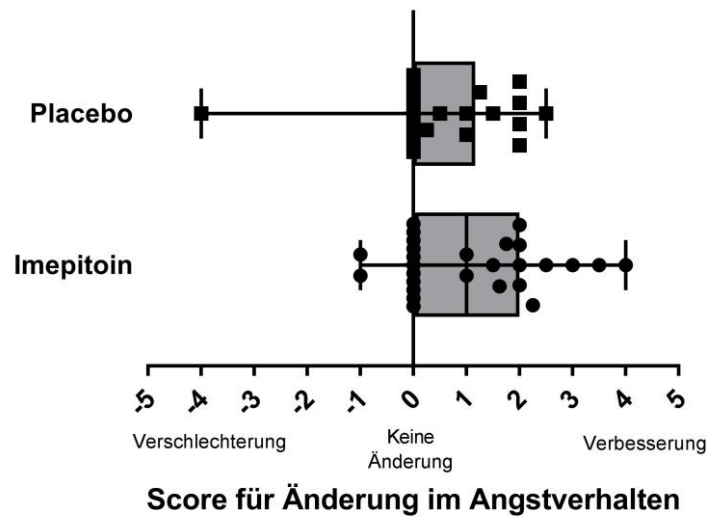


Abbildung 17: Ergebnis des Besitzerfragebogens am Studienende: Die Besitzer der Hunde aus der Pexion[®]-Gruppe (angekreuzter Durchschnitt 1,0 Punkte) nahmen im Vergleich zu den Besitzern der Hunde aus der Placebo-Gruppe (angekreuzter Durchschnitt 0,4 Punkte) eine leicht höhere Verbesserung des Verhaltens ihrer Hunde wahr. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p > 0,05$; Mann Whitney Test: $p=0,19$).

V. DISKUSSION

Auch wenn die Hunde aus der Pexion[®]-Gruppe mit durchschnittlich 4,4 Jahren etwas älter waren als die Hunde aus der Placebo-Gruppe mit 3,7 Jahren, sind die Populationen in beiden Vergleichsgruppen sehr ähnlich, sodass die Vergleichbarkeit der Pexion[®]-Gruppe mit der Placebo-Gruppe gewährleistet ist.

1. Diskussion der Methoden

1.1. Konzept des Verhaltenstests

Verhaltenstests für Tiere werden definiert als standardisierte experimentelle Situationen, in denen Stimuli verwendet werden, um Verhaltensweisen hervorzurufen, die statistisch mit jenen anderer Individuen in denselben Situationen verglichen werden können, um das getestete Tier zu klassifizieren (DIEDERICH und GIFFROY, 2006).

Alle in der Literatur bisher beschriebenen Testverfahren für die Beurteilung des Verhaltens von Hunden dienen bestimmten Zwecken: So wurden Tests entwickelt für die Erforschung der Auswirkungen genetischer Effekte (MURPHREE und DYKMAN, 1965; SCOTT und FULLER, 1965) oder der Verhaltensentwicklung von Hunden (STANLEY, 1970; FOX, 1971). Weitere Tests wurden entwickelt, um Vorhersagen über die Eignung der Hunde als Polizei- (SLABBERT und ODENDAAL, 1999), Gebrauchs- oder Zuchthunde (WILSSON und SUNDGREN, 1997b, 1997a) treffen zu können. Es werden Tests für die Beurteilung des Verhaltens von Welpen beschrieben (CAMPBELL, 1972, 1975; WILSSON und SUNDGREN, 1998) sowie Tests zur Abgrenzung von Normalverhalten und Verhaltensstörungen (NETTO und PLANTA, 1997; SVARTBERG, 2005; DE MEESTER et al., 2011). Des Weiteren gibt es diverse Wesenstests.

Für die vorliegende Studie war ein Test vonnöten, welcher in der Lage ist, die Ängstlichkeit von Hunden zu beurteilen. Keiner der genannten Tests war dafür entwickelt worden, keiner der genannten Tests war daher uneingeschränkt für die Zwecke der vorliegenden Untersuchung geeignet. Somit wurde für die vorliegende Untersuchung auf Grundlage der etablierten Tests ein für diese Studie optimierter Verhaltenstest konzipiert. Der Test beruht größtenteils auf dem

niedersächsischen Wesenstest, einzelne Elemente wurden unter anderem aus dem Test von Netto und Planta (NETTO und PLANTA, 1997) sowie den Welpentests von William E. Campbell (CAMPBELL, 1972, 1975) und Steven R. Lindsay (LINDSAY, 2005) übernommen.

Die beschriebenen Qualitätsanforderungen an Verhaltenstests von Diederich und Giffroy (DIEDERICH und GIFFROY, 2006) mit Verweis auf Martin und Bateson (MARTIN und BATESON, 1986) und Pichot (PICHOT, 1991) wurden alle eingehalten:

- Sowohl die Durchführung als auch die Dokumentation des Tests waren standardisiert: Beides erfolgte durch dieselbe Person und mit denselben Hilfsmitteln. Die Durchführung des Tests wurde mithilfe von Formblättern dokumentiert. In diesen Formblättern wurden Besonderheiten festgehalten (z. B. ein Einwirken des Besitzers), welche für die spätere Testauswertung bedeutsam sein konnten. Zudem wurden alle Tests auf Video aufgezeichnet.
- Der Test war verlässlich und reproduzierbar: Um dieses Ziel zu erreichen, wurde der Test vor dem Einsatz in der Studie an gesunden Hunden getestet. Die Testdurchführung wurde so eingeübt.
- Die Bewertung des Tests ist sensibel: Die individuellen Verhaltensunterschiede wurden präzise und objektiv beurteilt über die Auswertung vieler einzelner Merkmale.
- Der Test ist valide: Mithilfe des Tests war es möglich, auch kleinste Verhaltensänderungen zu erkennen.

1.2. Wahl der Stimuli

Als Stimuli für den Verhaltenstest wurden sowohl soziale Reize (z. B. Ansprache und Anfassen des Hundes durch die Testperson, Berührung des Hundes durch den Besitzer), als auch nicht-soziale Reize (z. B. Ball, Regenschirm, Klapperdosen, Geräusche) verwendet (STELLATO et al., 2017).

Die Ursachen für die generalisierten Angststörungen der teilnehmenden Hunde waren vielfältig. Zum Teil lagen sie in einer Aufzucht in reizarmer Umgebung, zum Teil gründeten sie auf erlernten Ängsten aufgrund schlechter Erfahrungen mit bestimmten Situationen oder Dingen oder aufgrund eines Erlernens der

Ängste von Sozialpartnern.

Warum die im Test verwendeten Stimuli Angst bei den teilnehmenden Hunden auslösten, hatte verschiedene Gründe (ADOLPHS, 2013). Diese Gründe waren von Hund zu Hund individuell. Es handelte sich bei einigen Reizen (z. B. Geräusche) um neue Reize, sie waren zum Teil von hoher Intensität (z. B. Klapperdosen) und / oder es handelte sich um Reize, die erlernte Ängste auslösten.

Auch wenn der Grad der Angstreaktion von Hund zu Hund variierte, war dennoch deutlich, dass die Hunde auf die dargebotenen Stimuli ängstlich reagierten.

Zunächst wurden die Hunde mit Alltagssituationen konfrontiert (z. B. Passant, Ansprechen des Hundehalters). Der Grad der Bedrohung steigerte sich im Laufe des Tests (Ball => Betrunkener => Klatschen => Anstarren => Regenschirm => Klapperdosen), sodass die zeitlich eng aufeinander folgenden Reize zur Steigerung des Bedrohungsgefühls der Hunde beitrugen (JONES und BOISSY, 2011).

Die vorliegenden Stimuli wurden im Übrigen bereits in anderen Testverfahren verwendet und validiert (NETTO und PLANTA, 1997; NIEDERSÄCHSISCHES MINISTERIUM FÜR DEN LÄNDLICHEN RAUM, 2003; LINDSAY, 2005).

1.3. Auswertung des Verhaltenstests

Für die Auswertung der Verhaltenstests wurden objektive Kriterien aufgestellt (siehe Abbildung 22: Auswertung der Testsituationen). Keines der bisher entwickelten Auswertungsschemata, z. B. von Netto und Planta oder Arvelius oder die vorgestellten Schemata im Review von Diederich und Giffroy (NETTO und PLANTA, 1997; DIEDERICH und GIFFROY, 2006; ARVELIUS et al., 2014) waren für die Auswertung in der vorliegenden Studie uneingeschränkt anwendbar. Für die vorliegende Studie war eine Auswertung im Score-System erforderlich, welche eine absolute statt einer lediglich beschreibenden Auswertung möglich machte. Es wurde daher unter Berücksichtigung der vier „Schlüssel-Verhaltensweisen“ von Marks (MARKS, 1987) ein detailliertes Auswertungsschema erarbeitet.

Durch die Verblindung aller an der Studie beteiligten Personen bis zum Ende der Auswertung - mit Ausnahme der Abteilung Clinical Trial Supply der Fa.

Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH - wurde die Unvoreingenommenheit bei der Beurteilung der Verhaltenstests gewährleistet.

1.4. Verhaltensweisen als Indikatoren für Angst bei Hunden

In der Literatur werden viele Verhaltensweisen als Indikatoren für Angst bei Hunden diskutiert (OVERALL, 1997; BEERDA et al., 1998; HENNESSY et al., 2001; LINDSAY, 2001; T. KING et al., 2003; DRESCHER und GRANGER, 2005; BARNARD et al., 2012; LANDSBERG et al., 2013; FOYER et al., 2016; STELLATO et al., 2017).

Bis auf Speicheln, Zittern und Aufstellen der Haare - die drei Merkmale, die auf den Videofilmen schlecht zu sehen und damit nicht beurteilbar gewesen wären - wurden alle in der Literatur genannten Verhaltensmerkmale in der Auswertung des Verhaltenstests berücksichtigt, soweit sie gezeigt wurden:

Tabelle 3: Berücksichtigung der Verhaltensmerkmale als Anzeichen für Angst oder Furcht bei Hunden in der Auswertung des Verhaltenstests

Verhaltensmerkmal	Berücksichtigung in der Auswertung bei folgenden Bewertungspunkten
Aggression	Distanzveränderung (mit Angriffsverhalten), Blickrichtung (Anstarren), Mundwinkel, Zähne, Nasenrücken, Körperhaltung usw.
Änderung der Bewegungsaktivität	Bewegungsintensität und Körperspannung
Ängstliche Mimik	Kopf, Blickrichtung, Schnauze, Ohren, Augen
Analbeutelentleerung	wurde nicht gezeigt
Autogrooming	wurde nicht gezeigt, wäre bei Übersprungshandlungen berücksichtigt worden
Automutilation	wurde nicht gezeigt, wäre bei Übersprungshandlungen berücksichtigt worden
Ausscheidungsverhalten	wurde nicht gezeigt
Blickvermeidung	Blickvermeidung
Gähnen	Übersprungshandlungen
Graben	wurde nicht gezeigt, wäre bei Übersprungshandlungen berücksichtigt worden
Hecheln	Lefzen / Hecheln
Hyperaktivität	Bewegungsintensität
Kopfsenkung	Kopfhaltung
Koprophagie	wurde nicht gezeigt

Kreiseln	wurde nicht gezeigt
Lautäußerungen	Lautäußerungen
Mydriasis	Augen
Ohren anlegen	Ohren
„oral Behavior“	Beschwichtigungssignal „Licking intentions“
Pfote-Heben	Übersprungshandlungen
Piloerection	---
repetitives Verhalten	wurde nicht gezeigt, wäre bei Übersprungshandlungen berücksichtigt worden
Schnüffeln	Übersprungshandlungen
Schütteln	Übersprungshandlungen
Schwanz einklemmen	Rutenstellung
Schwanzwedeln	Rutenbewegung
Speicheln	---
Stereotypien	wurde nicht gezeigt, wäre bei Übersprungshandlungen berücksichtigt worden
Übersprungsverhalten	Übersprungshandlungen
Verstecken	Distanzveränderung, Kopfrichtung, Blickrichtung (Anmerkung: Bei Flucht wurde für die jeweilige Situation die Punktzahl für Maximal-Verschlechterung vergeben)
Vokalisation	Lautäußerungen
Vorderkörpertiefstellung	wurde nicht gezeigt, wäre bei Übersprungshandlungen berücksichtigt worden
Zittern	---
Zurückziehen der Mundwinkel	Mundwinkel

Um die Verhaltenstests möglichst standardisiert auswerten zu können, wurden vor Beginn der Auswertung Regeln festgelegt: Bewertet wurde jeweils die Veränderung des Verhaltens. Somit war für jeden Hund der Referenzwert in der jeweiligen Situation sein Verhalten im ersten Test. Die jeweiligen Referenzwerte in einer Situation unterschieden sich somit von Hund zu Hund.

Hierzu ein Beispiel aus der Beurteilung der Situation 4 (Anbieten eines Leckerchens): Hatte der Hund im ersten Test das Leckerchen genommen, schnüffelte im zweiten Test jedoch nur daran, ohne es zu nehmen, wurde dies als Verschlechterung gewertet. Schnüffelte dagegen ein Hund, der im ersten Verhaltenstest das Futter aufgrund seines massiven Angstverhaltens komplett ignoriert hatte, im zweiten Test an dem Leckerchen, wurde dies als Verbesserung gewertet.

In die Bewertung floss jeweils das Verhalten des Hundes während des Hinweges der Testperson ein. Das Verhalten während der Zeit des Rückweges wurde nicht mehr ausgewertet. Es wurde jeweils das maximalste vom Hund gezeigte Verhalten bewertet.

Zum Beispiel: Zeigte ein Hund in derselben Situation zunächst eine neutrale Rutenstellung und klemmte die Rute anschließend unter den Bauch, wurde das Einklemmen gewertet.

In den Geräuschsituationen wurde das Verhalten gewertet, welches innerhalb einer gewissen Zeit gezeigt wurde. Die Zeitspanne war für jeden Hund und jeden Test gleich. Soweit möglich, wurden die Kriterien objektiv bestimmt, z. B. durch Auszählen. War ein Kriterium bei einem Hund nicht auswertbar, z. B. weil er mit seinem Körper seine Rute verdeckte, wurde dieses Kriterium bei diesem Hund in dieser Situation nicht gewertet.

Ein Fluchtversuch des Hundes aus der Situation wurde als maximale Verschlechterung gewertet.

Obwohl die Auswertungsregeln vorab genau festgelegt waren, ergaben sich während der Auswertung einige Schwierigkeiten:

1.5. Einteilung der Hunde in Kategorien

Bei den ersten Auswertungen der Probeaufnahmen stellte sich heraus, dass ein einziges Bewertungsschema für einige Verhaltensmerkmale nicht ausreichend war. Beispielsweise konnte dieselbe Veränderung eines Verhaltens, z. B. eine gesteigerte Bewegungsintensität, bei verschiedenen Hunden verschiedene Bedeutung haben: Bei einem Hund konnte eine gesteigerte Bewegungsintensität einhergehen mit gesteigerter Anspannung; bei einem anderen Hund konnte eine gesteigerte Bewegungsintensität im Zusammenhang mit verminderter Anspannung gezeigt werden.

Auch in der Literatur wurde diese Gegensätzlichkeit bereits beschrieben, sowohl für Hunde (GODDARD und BEILHARZ, 1984; JONES und BOISSY, 2011) als auch für andere Tiere, z. B. Schweine (ERHARD et al., 1999). Es ist die Rede von „Strategien“ der Hunde (SCHROLL und DEHASSE, 2016).

Über die Einteilung der Hunde je nach Strategie in Kategorien konnte auch diese Schwierigkeit gelöst werden. Für die verschiedenen Kategorien (z. B.

„Bewegungsintensität des Hundes grundsätzlich eher höher - Verhaltensstrategie ‚Fiddle around‘, ‚Flight‘ oder ‚Fight‘“ oder „Bewegungsintensität des Hundes grundsätzlich eher geringer - Verhaltensstrategie ‚Freeze‘ oder ‚Fight‘“) wurden unterschiedliche Bewertungskriterien aufgestellt (siehe Abbildung 22: Auswertung der Testsituationen). Jeder Hund wurde anhand seines Verhaltens im ersten Test in die Kategorien eingeteilt. Das Verhalten der Hunde konnte so trotz unterschiedlicher Verhaltensstrategien und Persönlichkeiten der Hunde sachgerecht und vergleichbar ausgewertet werden.

1.6. Beschwichtigungssignal „Licking intentions“

In der Literatur ist umstritten, ob Verhaltensweisen, die als Beschwichtigungssignale gelten, z. B. Leckintention, für die Beurteilung von Angstverhalten mit herangezogen werden können (BEERDA et al., 1998; LINDSAY, 2001; BUBLAK, 2013).

Genau wie in der Dissertation zum Ausdrucksverhalten des Hundes (BUBLAK, 2013) zeigte sich auch in der vorliegenden Studie, dass das Beschwichtigungssignal „Leckintention“ mit Zunahme des Stresses weniger häufig gezeigt wird. Beispielsweise gab es Hunde, die im zweiten Verhaltenstest am Studientag 3 wesentlich seltener Leckintentionen als im ersten Verhaltenstest am Studientag 0 zeigten, deren Angstverhalten sich aber offensichtlich verstärkt statt verbessert hatte.

Es erschien somit nicht zielgerecht, das Angstverhalten dieser Hunde aufgrund der reduzierten Leckintentionen besser zu bewerten. Diese Schwierigkeit wurde folgendermaßen gelöst und in der Auswertung berücksichtigt: Zeigten die Hunde bei Reduzierung der Leckintention in den anderen Verhaltensmerkmalen eine Verbesserung, wurde eine Reduzierung der Leckintention positiv gewertet (Verbesserung des Angstverhaltens). Zeigten die Hunde bei Reduzierung der Leckintention in den anderen Verhaltensmerkmalen eine Verschlechterung, wurde dieses Verhaltensmerkmal in dieser Situation für diesen Hund nicht gewertet.

Unter Berücksichtigung dieser Einschränkung erschien die Einbeziehung des Beschwichtigungssignals „Licking intentions“ in die Auswertung der Verhaltenstests in der vorliegenden Studie sinnvoll.

Insgesamt handelt es sich bei dem entwickelten Auswertungsschema damit um ein ausführliches und exaktes Werkzeug zur Auswertung von Veränderungen im

Angstverhalten von Hunden.

In ersten Tests zur Reliabilität, sowohl zur Interrater Reliabilität als auch zur Intrarater Reliabilität, hat das Auswertungsschema subjektiv gut abgeschnitten. Weitere Tests bzw. statistische Auswertungen hierzu wären erforderlich.

2. Diskussion der Effekte auf den Serum-Cortisolwert

Der Cortisolwert wurde in der vorliegenden Studie im Serum gemessen, einer anerkannten Methode zur Bestimmung des Cortisolwerts (CAFAZZO et al., 2014; PEREGO et al., 2014; FRANZINI DE SOUZA et al., 2017).

Der Serum-Cortisolwert bei Hunden aus der Pexion[®]-Gruppe betrug an Tag 0 im Mittel 71,7 nmol/l und bei Hunden aus der Placebo-Gruppe 87,3 nmol/l. Bei allen teilnehmenden Hunden betrug der Serum-Cortisolwert an Tag 0 im Mittel 79,6 nmol/l.

Bei Arbeitshunden des Militärs wurden mittlere Cortisolwerte von $42,8 \text{ nmol/l} \pm 6,9$ gefunden (LEFEBVRE et al., 2009). In einer anderen Studie wurden Werte von 77 nmol/l bei weiblichen Hunden und 43 nmol/l bei männlichen Hunden gemessen (GARNIER et al., 1990).

Dass in der vorliegenden Studie die durchschnittlichen Ausgangscortisolwerte relativ hoch sind, könnte daran liegen, dass es sich ausnahmslos um Hunde mit generalisierten Angststörungen handelte, welche an sich leicht in einen Erregungszustand aufgrund von Angstverhalten geraten.

Der Serum-Cortisolwert der Hunde aus der Pexion[®]-Gruppe sank an Tag 3 im Mittel von 71,7 nmol/l auf 61,8 nmol/l, der Serum-Cortisolwert der Hunde aus der Placebo-Gruppe stieg an Tag 3 im Mittel von 87,3 nmol/l auf 97,6 nmol/l. Der relative Cortisol-Unterschied betrug in der Pexion[®]-Gruppe im Mittel 3,4 nmol/l und in der Placebo-Gruppe 19,8 nmol/l.

Diese statistisch signifikante Veränderung des Cortisol-Werts zwischen den Behandlungsgruppen lässt darauf schließen, dass die Hunde in der Pexion[®]-Gruppe an Tag 3 weniger gestresst waren als die Hunde in der Placebo-Gruppe.

Selbst wenn man davon ausgeht, dass der Cortisolwert in einem Zeitraum von ca. 15 Minuten (FRANK et al., 1992; PEREGO et al., 2014) bis 30 Minuten (HEKMAN et al., 2014; FOYER et al., 2016; SRITHUNYARAT et al., 2016)

nach Exposition gegenüber einem Stressor ansteigt und somit der Cortisolwert eine Abbildung des Stresses aufgrund des Anfahrtsweges wäre, sprechen doch die Zahlen dafür, dass Unterschiede im Stresslevel bestehen zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Schließlich ist in der Pexion[®]-Gruppe der Cortisolwert an Tag 3 im Vergleich zum Wert an Tag 0 gesunken und in der Placebo-Gruppe sogar gestiegen. Dies spricht für eine größere Gelassenheit der Hunde in der Pexion[®]-Gruppe an sich.

Der sog. „White Coat Effekt“ (MARINO et al., 2011; HOGLUND et al., 2012; HEKMAN et al., 2014; SRITHUNYARAT et al., 2016) ist für die Interpretation der vorliegenden Ergebnisse nicht von Bedeutung. Zum einen wurden die Tierhalter für die vorliegende Studie zeitlich so einbestellt, dass die Hunde nicht warten mussten. Lediglich einer der teilnehmenden Hunde (Fall 14) musste auf dem Gelände der Tierärztlichen Fakultät auf seine Studienteilnahme warten, da der Halter mit seinen beiden Hunden an der Studie teilnahm. Während der Besitzer mit dem ersten Hund den Verhaltenstest absolvierte, musste der zweite Hund im Auto bleiben. Da der Hund jedoch an Warten im Auto gewöhnt war, sollte dies keinen Einfluss auf seinen Cortisolwert haben.

Zum anderen wurde in der vorliegenden Studie darauf geachtet, die Blutentnahmen ruhig, aber schnell und effektiv durchzuführen. Da es sich bei der studiendurchführenden Tierärztin um eine praktisch tätige und daher in der Blutentnahme versierte Tierärztin handelte und die Blutentnahme effektiv mit Anreicherung der Blutentnahmeröhrchen durch einen Helfer durchgeführt wurde, war die Blutentnahme in allen Fällen in einem Zeitraum von unter drei Minuten abgeschlossen. Dieser kurze Zeitraum sollte keine Erhöhung des Cortisolwerts rein aufgrund des Stresses wegen der Blutentnahme zur Folge haben (HEKMAN et al., 2014).

Die klinische Untersuchung, welche vor der Blutentnahme durchgeführt wurde, könnte eine Cortisolwerterhöhung zur Folge gehabt haben. Allerdings wurde auch die klinische Untersuchung ruhig und effektiv durchgeführt, sodass klinische Untersuchung und Blutuntersuchung zusammen insgesamt weniger als 15 Minuten (FRANK et al., 1992; PEREGO et al., 2014) in Anspruch nahmen.

Außerdem liefen beide Testtage für alle Hunde gleich ab. Auch am Tag 3 wurden die klinische Untersuchung und die Blutentnahme durchgeführt, sodass die

Cortisolerhöhung aufgrunddessen für beide Testtage gleich sein müsste. Dies bedeutet, dass die Veränderungen der Cortisolwerte auswertbar und aussagekräftig sind.

Fraglich ist, ob bei der Wiederholung am Testtag 3 ein gewisser Gewöhnungseffekt eine Rolle spielte, da den Hunden sowohl die Örtlichkeiten, die Testsituationen als auch die Test- und Hilfspersonen bereits bekannt waren. Subjektiv entstand bei der studiendurchführenden Tierärztin der Eindruck, dass Hunde mit Deprivationssyndrom (BERGER, 1999; LINDSAY, 2001) am zweiten Testtag grundsätzlich etwas weniger gestresst waren, weil sie den Ablauf bereits kannten. Andere Hunde hingegen wirkten aufgrund derselben Tatsache am zweiten Testtag in Erwartung der Testsituationen erst recht gestresst. Aufgrund der hohen Anzahl an Probanden dürften sich diese Effekte statistisch gegenseitig aufheben.

Um eine eventuelle Veränderung des Cortisolwerts rein aufgrund circadianer Schwankungen (GIANNETTO et al., 2014; HEKMAN et al., 2014) zu umgehen, wurden vorbeugende Maßnahmen getroffen. Soweit möglich, wurden die Hunde immer zur selben Tageszeit getestet.

In einigen Studien konnten keine oder nur teilweise signifikante Korrelationen des Cortisolwerts mit stressinduziertem Verhalten nachgewiesen werden (BEERDA et al., 1999; HENNESSY et al., 2001; CAFAZZO et al., 2014). Dies war auch in der vorliegenden Studie der Fall. Um die Gründe hierfür herauszufinden, bedürfte es allerdings weiterer Untersuchungen.

Nach längerer Stimulation des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Systems durch chronischen Schmerz oder Stress kann der Cortisolgehalt im Blut sinken, teilweise bis unter Normalwerte (KORTE, 2001; MUHTZ et al., 2013; TENNANT, 2013; CAFAZZO et al., 2014; SRITHUNYARAT et al., 2016; SRITHUNYARAT et al., 2017). In der vorliegenden Studie lagen an Tag 0 die Cortisolwerte von vier Hunden unter dem vom Labor (Firma Idexx BioResearch) angegebenen Referenzbereich von 24,8 bis 124,2 nmol/l. An Tag 3 lagen die Cortisolwerte von drei Hunden darunter. Bei einem Hund lagen beide Cortisolwerte unter dem Referenzbereich. Insgesamt wurden somit bei sechs Hunden Cortisolwerte unter dem Referenzbereich gemessen:

Tabelle 4: Fälle, in denen Cortisolwerte unter dem Referenzbereich (24,8 bis 124,2 nmol/l) lagen

Fall Nr.	Angsttyp	Cortisol Tag 0	Cortisol Tag 3
18	1	24,2 nmol/l	30,4 nmol/l
24	2	4,8 nmol/l	nicht auswertbar
30	3	30,4 nmol/l	24 nmol/l
37	1	50,5 nmol/l	24,6 nmol/l
45	3	21,8 nmol/l	42,5 nmol/l
54	2	20,0 nmol/l	19,1 nmol/l

Bei dem Hund des Falles Nr. 24 wurde im Anschluss an die Studie ein ACTH-Stimulationstest durchgeführt. Morbus Addison konnte nicht nachgewiesen werden.

Es besteht tatsächlich die Möglichkeit, dass es sich bei den oben genannten Fällen um niedrige basale Cortisolwerte aufgrund von chronischem Stress handelt. Allerdings sind Hunde aller drei Angsttypen (Angsttyp 1: Hunde mit höchstgradigem generalisierten Angstverhalten; Angsttyp 2: Hunde mit hochgradigem generalisierten Angstverhalten; Angsttyp 3: Hunde mit mittelgradigem generalisierten Angstverhalten) betroffen. Man könnte vermuten, dass Hunde des Angsttypus 1 am gravierendsten unter chronischem Stress zu leiden hätten. In der vorliegenden Studie sind jedoch Hunde mit mittelgradigem Angstverhalten (Angsttyp 3) genauso oft betroffen wie Hunde mit höchstgradigem generalisierten Angstverhalten (Angsttyp 1). Um den Effekt der Senkung des Cortisolwerts aufgrund längerfristiger Stimulation des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Systems durch chronischen Stress tatsächlich einschätzen zu können, wären daher weiterführende Studien nötig.

Aber selbst wenn es sich um eine Senkung des Basalcortisolwerts aufgrund von chronischem Stress handelt, wurden in der vorliegenden Studie auch die Unterschiede der Cortisolwerte von Tag 3 zu Tag 0 untersucht. Der Unterschied des Cortisolwerts ist – selbst wenn das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-System nicht mehr in gleicher Weise reagiert wie bei anderen Hunden – auch bei diesen Hunden auswertbar. Zudem handelt es sich bei den betroffenen Hunden lediglich um 10% aller teilnehmenden Hunde, sodass das statistische Gesamtergebnis davon nicht bedeutend beeinflusst werden sollte.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Gabe von Pexion[®] in der

vorliegenden Studie den Cortisolwert der Hunde im Vergleich zu den Hunden in der Placebo-Gruppe signifikant senken konnte. Dies legt den Schluss nahe, dass die Hunde in der Pexion®-Gruppe im Vergleich zu den Hunden aus der Placebo-Gruppe nach Studienende weniger gestresst waren.

3. Diskussion der Effekte auf das Verhalten

Es konnte eine signifikante Reduktion des Cortisolwerts der Hunde aus der Pexion®-Gruppe im Vergleich zu den Hunden aus der Placebo-Gruppe nachgewiesen werden, jedoch kein signifikanter Unterschied im Verhalten. Dies könnte mehrere Ursachen haben:

Fraglich ist, ob der konzipierte Verhaltenstest geeignet war, Änderungen im Angstverhalten von Hunden zu erkennen. Nach Berücksichtigung aller Verhaltensmerkmale und Verhaltensstrategien und einer Auswertung nach bestem Wissen und Gewissen sollte dies der Fall sein. Allerdings wären, um endgültige Aussagen hierzu treffen zu können, weitere Untersuchungen zur Intrarater Reliabilität und zur Interrater Reliabilität erforderlich.

Eine andere Erklärung für fehlende Effekte auf das Verhalten könnte die Schwere der psychischen Erkrankungen der teilnehmenden Hunde in Verbindung mit einer relativ kurzen Behandlungszeit von vier Tagen sein. Immerhin wurden die Halter der Hunde angewiesen, keinerlei Veränderungen in der Haltung des Hundes während der Studienzeit durchzuführen. Verhaltenstherapeutische Maßnahmen erfolgten im Gegensatz zur Studie von McPeake und Mills (MCPEAKE und MILLS, 2017) nicht bzw. erst nach Beendigung der Studie. Alle teilnehmenden Hunde litten an generalisierten Angststörungen, mehr als zwei Drittel der Teilnehmer litten sogar an hochgradigen oder höchstgradigen Angststörungen. In vielen Fällen war dieses Verhalten bereits seit mehreren Jahren verfestigt, sodass es zweifelhaft erscheint, ob eine Veränderung des Verhaltens rein aufgrund von Medikamenten und ohne verhaltenstherapeutische Intervention innerhalb von nur vier Tagen überhaupt möglich wäre. Hierzu wären weitere Studien erforderlich. Eventuell wäre ein Vergleich der Wirkung von Imepitoin mit schnell wirkenden Anxiolytika wie zum Beispiel Alprazolam sinnvoll.

4. Diskussion der Ergebnisse des Fragebogens am Ende der Studie

Im ersten Teil des Abschluss-Fragebogens wurden die Besitzer nach Verhaltensänderungen ihrer Hunde gefragt. Die Besitzer der Hunde in der Pexion[®]-Gruppe beschrieben häufiger positive Veränderungen ihrer Hunde (25 Fälle) als die Besitzer der Hunde in der Placebo-Gruppe (7 Fälle). Im zweiten Teil des Abschluss-Fragebogens sollten die Besitzer auf einer Skala von -5 (das Angstverhalten hat sich sehr stark verschlechtert) bis +5 (das Angstverhalten hat sich sehr stark verbessert) ankreuzen, ob sich das Angstverhalten ihrer Hunde verändert hatte. Die Besitzer der Imepitoin-Gruppe kreuzten im Durchschnitt einen Wert von 1,0 an (SD 1,3), während die Besitzer der Placebo-Gruppe im Durchschnitt einen Wert von 0,4 (SD 1,2) ankreuzten.

Auch wenn diese Unterschiede nicht signifikant waren ($p > 0,05$; Mann Whitney Test: $p=0,19$), ist doch eine leichte Tendenz zu erkennen, dass die Besitzer der Hunde aus der Pexion[®]-Gruppe die Verhaltensveränderungen ihrer Hunde etwas positiver wahrnahmen als die Besitzer der Hunde in der Placebo-Gruppe.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Generalisierte Angststörungen bei Hunden stellen ein großes Problem dar. Diverse Ängste wie die Angst vor Unbekanntem, vor Geräuschen, vor Menschen oder Artgenossen sind keine Seltenheit und stellen die Tiere und ihre Besitzer im Alltag vor große Probleme. Generalisierte Angststörungen sind behandlungswürdige psychische Erkrankungen.

In vielen dieser Fälle ist zusätzlich zur Durchführung einer verhaltenstherapeutischen Behandlung eine Behandlung mit Anxiolytika angezeigt. Bei den herkömmlichen Anxiolytika handelt es sich meist um Medikamente, welche eine lange Anflutungszeit benötigen oder um Medikamente, welche aufgrund ihrer Nebenwirkungen für eine Langzeittherapie schlecht geeignet sind. Nur wenige Medikamente sind für die Behandlung von Angststörungen für den Hund zugelassen.

Der partielle Benzodiazepin-Rezeptor-Agonist Imepitoin (Pexion®) ist bereits für die Epilepsie-Therapie bei Hunden zugelassen. Weitere Untersuchungen und die Wirkweise am GABA-Rezeptor lassen vermuten, dass der Wirkstoff auch anxiolytische Effekte hat. Diesen Effekt bei Hunden mit generalisierter Angststörung zu erforschen war Ziel der vorliegenden Studie.

An der Studie nahmen insgesamt 60 Hunde teil. Die Hunde wurden einer Allgemein- und Blutuntersuchung unterzogen und durchliefen mit ihren Besitzern einen Verhaltenstest. Drei Tage lang bekamen die Hunde den Wirkstoff Imepitoin (2 x tägl. 20 mg/kg KGW) bzw. ein Placebo. Am vierten Tag wurde dieselbe Testung erneut durchgeführt. Die Ergebnisse von 54 Tests konnten in der Studie ausgewertet werden. Das Angstverhalten der Hunde in den einzelnen Testsituationen wurde in einer Vorher-Nachher-Auswertung der Videomitschnitte der Verhaltenstests auf Veränderungen analysiert.

Im Vergleich zu den Hunden aus der Placebo-Gruppe zeigten sich bei den mit Imepitoin behandelten Hunden keine Änderungen des Verhaltens im Verhaltenstest. Jedoch war der Cortisolspiegel dieser Hunde nach drei Tagen signifikant gesunken, während der Cortisolspiegel bei den Hunden der Placebogruppe leicht gestiegen war.

Im Ergebnis lässt sich feststellen, dass bei Hunden mit generalisierter Angststörung eine kurzzeitige rein medikamentöse Therapie mit Imepitoin das Verhalten im Verhaltenstest nicht verändern konnte. Jedoch lassen die Cortisolwerte vermuten, dass Imepitoin ein geeigneter Wirkstoff zur Unterstützung einer verhaltenstherapeutischen Behandlung ist. Weitere Studien, gegebenenfalls mit längerer Behandlungszeit, sind erforderlich.

VII. SUMMARY

Anxiolytic Effects of Imepitoin in Dogs with Generalized Anxiety Disorder

Generalised anxiety disorders in dogs present a major problem. Dogs who have been poorly socialised or who have had negative experiences in particular find it hard to cope with the world around them. Various types of anxiety such as fear of the unknown, noises, people or other dogs are not infrequent and present major problems for animals and their owners in everyday life. These conditions are psychological illnesses that require treatment.

In many cases, treatment with anxiolytics is indicated in addition to behaviour therapy. Most conventional anxiolytics are medications that require a long time until they reach peak effectiveness, or medications that have side effects that make them unsuitable for long-term therapy. Only a small number of medications are approved for the treatment of anxiety disorders in dogs.

The partial benzodiazepine receptor agonist imepitoin (Pexion[®]) has already been approved as anti-epileptic drug in dogs. Further examinations and the mechanism of action on GABA receptors have suggested that the active substance also has anxiolytic effects. The aim of this study was to research this effect in dogs with generalised anxiety disorder.

A total of 60 dogs took part in the study. The dogs underwent a general examination and blood test as well as a behaviour test with their owners. For three days, the dogs received imepitoin (2x daily 20 mg/kg body weight) or a placebo. On the fourth day, the same test was carried out again. After the end of the study, the owners received an initial behaviour therapy session free of charge. The study was able to evaluate the results of 54 tests. The anxious behaviour of dogs was analysed in a before/after evaluation of the video footage for the individual test situations of the behaviour test, which looked for changes in behaviour, and in the blood levels of the stress hormone cortisol.

In comparison to the dogs from the placebo group, the dogs treated with imepitoin did not show any changes in behaviour in the behaviour test. However, the levels of cortisol in the blood of these dogs had fallen significantly after three days, while blood cortisol levels of the dogs in the placebo group had increased

somewhat.

The results determined that, in dogs with generalised anxiety disorder, short-term pharmaceutical therapy with imepitoin alone was not able to change behaviour in the behaviour test. However, the cortisol values indicate that imepitoin is a suitable active substance to support behaviour therapy. Further studies, potentially with a longer treatment period, are required.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

ADOLPHS, R. (2013): The biology of fear. *Curr Biol* 23, 2, R79-93.

AHRENS, F., KNIES, K., SCHNEIDER, M., KOHLER, F., ERHARD, M. H. (2005): Influence of different training and outdoor conditions on plasma histamine and cortisol concentrations in search-and-rescue dogs. *Inflamm Res* 54 Suppl 1, S34-35.

ARVELIUS, P., EKEN ASP, H., FIKSE, W. F., STRANDBERG, E., NILSSON, K. (2014): Genetic analysis of a temperament test as a tool to select against everyday life fearfulness in Rough Collie. *J Anim Sci* 92, 11, 4843-4855.

BAMBERGER, M., HOUP, K. A. (2006): Signalment factors, comorbidity, and trends in behavior diagnoses in dogs: 1,644 cases (1991-2001). *J Am Vet Med Assoc* 229, 10, 1591-1601.

BARNARD, S., SIRACUSA, C., REISNER, I., VALSECCHI, P., SERPELL, J. A. (2012): Validity of model devices used to assess canine temperament in behavioral tests. *Appl Anim Behav Sci* 138, 1-2, 79-87.

BEERDA, B., SCHILDER, M. B., BERNADINA, W., VAN HOOFF, J. A., DE VRIES, H. W., MOL, J. A. (1999): Chronic stress in dogs subjected to social and spatial restriction. II. Hormonal and immunological responses. *Physiol Behav* 66, 2, 243-254.

BEERDA, B., SCHILDER, M. B., VAN HOOFF, J. A., DE VRIES, H. W. (1997): Manifestations of chronic and acute stress in dogs. *Appl Anim Behav Sci* 52, 3, 307-319.

BEERDA, B., SCHILDER, M. B., VAN HOOFF, J. A., DE VRIES, H. W., MOL, J. A. (1998): Behavioural, saliva cortisol and heart rate responses to different types of stimuli in dogs. *Appl Anim Behav Sci* 58, 3, 365-381.

BERGER, U. (1999): [Case presentation from behavior medicine]. Schweiz Arch Tierheilkd 141, 7, 325-329.

BIALER, M., JOHANNESSEN, S. I., LEVY, R. H., PERUCCA, E., TOMSON, T., WHITE, H. S. (2013): Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Eleventh Eilat Conference (EILAT XI). Epilepsy Res 103, 1, 2-30.

BIALER, M., JOHANNESSEN, S. I., LEVY, R. H., PERUCCA, E., TOMSON, T., WHITE, H. S. (2015): Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Twelfth Eilat Conference (EILAT XII). Epilepsy Res 111, 85-141.

BLACKWELL, E. J., BRADSHAW, J. W. S., CASEY, R. A. (2013): Fear responses to noises in domestic dogs: Prevalence, risk factors and co-occurrence with other fear related behaviour. Appl Anim Behav Sci 145, 1, 15-25.

BOSENS, K., DAMINET, S., DUCHATEAU, L., RICK, M., VAN HAM, L., BHATTI, S. (2016): The effect of imepitoin, a recently developed antiepileptic drug, on thyroid parameters and fat metabolism in healthy Beagle dogs. Vet J 213, 48-52.

BUBLAK, A. (2013): Ausdrucksverhalten von Hunden (Canis familiaris) gegenüber dem Menschen in einem Verhaltenstest und Beschwichtigungssignale in der Hund-Mensch-Kommunikation, Inauguraldissertation der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.

CAFAZZO, S., MARAGLIANO, L., BONANNI, R., SCHOLL, F., GUARDUCCI, M., SCARCELLA, R., DI PAOLO, M., PONTIER, D., LAI, O., CARLEVARO, F., BUCCI, E., CERINI, N., CARLEVARO, L., ALFIERI, L., FANTINI, C., NATOLI, E. (2014): Behavioural and physiological indicators of shelter dogs' welfare: reflections on the no-kill policy on free-ranging dogs in Italy revisited on the basis of 15 years of implementation. Physiol Behav 133, 223-229.

CAMPBELL, W. (1972): A behavior test for puppy selection. *Mod Vet Pract* 12, 29-33.

CAMPBELL, W. (1975): A behavior test for puppy selection. *Behavior Problems in Dogs* (137-144). American Veterinary Publications, Inc.

CHARALAMBOUS, M., BRODBELT, D., VOLK, H. A. (2014): Treatment in canine epilepsy-a systematic review. *BMC Vet Res* 10, 257.

CHARALAMBOUS, M., SHIVAPOUR, S. K., BRODBELT, D. C., VOLK, H. A. (2016): Antiepileptic drugs' tolerability and safety--a systematic review and meta-analysis of adverse effects in dogs. *BMC Vet Res* 12, 79.

COBB, M. L., ISKANDARANI, K., CHINCHILLI, V. M., DRESCHER, N. A. (2016): A systematic review and meta-analysis of salivary cortisol measurement in domestic canines. *Domestic Animal Endocrinology* 57, 31-42.

CROWELL-DAVIS, S. L., SEIBERT, L. M., SUNG, W., PARTHASARATHY, V., CURTIS, T. M. (2003): Use of clomipramine, alprazolam, and behavior modification for treatment of storm phobia in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 222, 6, 744-748.

DE MEESTER, R. H., PLUIJMAKERS, J., VERMEIRE, S., LAEVEN, H. (2011): The use of the socially acceptable behavior test in the study of temperament of dogs. *J Vet Behav* 6, 4, 211-224.

DIEDERICH, C., GIFFROY, J.-M. (2006): Behavioural testing in dogs: A review of methodology in search for standardisation. *Appl Anim Behav Sci* 97, 1, 51-72.

DIVERIO, S., BARBATO, O., CAVALLINA, R., GUELFI, G., IABONI, M., ZASSO, R., DI MARI, W., SANTORO, M. M., KNOWLES, T. G. (2016): A simulated avalanche search and rescue mission induces temporary physiological and behavioural changes in military dogs. *Physiol Behav* 163, 193-202.

DRESCHEL, N. A. (2010): The effects of fear and anxiety on health and lifespan in pet dogs. *Appl Anim Behav Sci* 125, 3, 157-162.

DRESCHEL, N. A., GRANGER, D. A. (2005): Physiological and behavioral reactivity to stress in thunderstorm-phobic dogs and their caregivers. *Appl Anim Behav Sci* 95, 3, 153-168.

EMMERICH, I. U. (2014): [New drugs for small animals in 2013]. *Tierärztl Prax Ausg K, Kleintiere Heimtiere* 42, 4, 240-248.

ERHARD, H. W., MENDEL, M., CHRISTIANSEN, S. B. (1999): Individual differences in tonic immobility may reflect behavioural strategies. *Appl Anim Behav Sci* 64, 1, 31-46.

FORKMAN, B., BOISSY, A., MEUNIER-SALAÜN, M.-C., CANALI, E., JONES, R. (2007): A critical review of fear tests used on cattle, pigs, sheep, poultry and horses. *Physiol Behav* 92, 3, 340-374.

FOX, M. W. (1971): Integrative development of brain and behavior in the dog. The University of Chicago Press 40-70, 256-264.

FOYER, P., SVEDBERG, A.-M., NILSSON, E., WILSSON, E., FARESJÖ, Å., JENSEN, P. (2016): Behavior and cortisol responses of dogs evaluated in a standardized temperament test for military working dogs. *J Vet Behav* 11, 7-12.

FRANK, L. A., KUNKLE, G. A., BEALE, K. M. (1992): Comparison of serum cortisol concentration before and after intradermal testing in sedated and nonsedated dogs. *J Am Vet Med Assoc* 200, 4, 507-510.

FRANZINI DE SOUZA, C. C., MACCARIELLO, C. E., DIAS, D. P., ALMEIDA, N. A., MEDEIROS, M. A. (2017): Autonomic, endocrine and behavioural responses to thunder in laboratory and companion dogs. *Physiol Behav* 169, 208-215.

GALLUCCI, A., GAGLIARDO, T., MENCHETTI, M., BIANCHI, E., BUCCI, D., GANDINI, G. (2017): Long-term efficacy of imepitoin in the treatment of naive dogs affected by idiopathic epilepsy. *Vet Rec*.

GARNIER, F., BENOIT, E., VIRAT, M., OCHOA, R., DELATOUR, P. (1990): Adrenal cortical response in clinically normal dogs before and after adaptation to a housing environment. *Lab Anim* 24, 1, 40-43.

GIANNETTO, C., FAZIO, F., ASSENZA, A., ALBERGHINA, D., PANZERA, M., PICCIONE, G. (2014): Parallelism of circadian rhythmicity of salivary and serum cortisol concentration in normal dogs. *J Appl Biomed* 12, 4, 229-233.

GODDARD, M. E., BEILHARZ, R. G. (1984): The relationship of fearfulness to, and the effects of, sex, age and experience on exploration and activity in dogs. *Appl Anim Behav Sci* 12, 3, 267-278.

HEKMAN, J. P., KARAS, A. Z., DRESCHER, N. A. (2012): Salivary cortisol concentrations and behavior in a population of healthy dogs hospitalized for elective procedures. *Appl Anim Behav Sci* 141, 3-4, 149-157.

HEKMAN, J. P., KARAS, A. Z., SHARP, C. R. (2014): Psychogenic Stress in Hospitalized Dogs: Cross Species Comparisons, Implications for Health Care, and the Challenges of Evaluation. *Animals (Basel)* 4, 2, 331-347.

HENNESSY, M. B. (2013): Using hypothalamic–pituitary–adrenal measures for assessing and reducing the stress of dogs in shelters: A review. *Appl Anim Behav Sci* 149, 1, 1-12.

HENNESSY, M. B., VOITH, V. L., MAZZEI, S. J., BUTTRAM, J., MILLER, D. D., LINDEN, F. (2001): Behavior and cortisol levels of dogs in a public animal shelter, and an exploration of the ability of these measures to predict problem behavior after adoption. *Appl Anim Behav Sci* 73, 3, 217-233.

HERRON, M. E., SHOFR, F. S., REISNER, I. R. (2008): Retrospective evaluation of the effects of diazepam in dogs with anxiety-related behavior problems. *J Am Vet Med Assoc* 233, 9, 1420-1424.

HOGLUND, K., HANAS, S., CARNABUCI, C., LJUNGVALL, I., TIDHOLM, A., HAGGSTROM, J. (2012): Blood pressure, heart rate, and urinary catecholamines in healthy dogs subjected to different clinical settings. *J Vet Intern Med* 26, 6, 1300-1308.

HYDBRING-SANDBERG, E., VON WALTER, L. W., HOGLUND, K., SVARTBERG, K., SWENSON, L., FORKMAN, B. (2004): Physiological reactions to fear provocation in dogs. *J Endocrinol* 180, 3, 439-448.

IBÁÑEZ, M., ANZOLA, B. (2009): Use of fluoxetine, diazepam, and behavior modification as therapy for treatment of anxiety-related disorders in dogs. *J Vet Behav* 4, 6, 223-229.

JONES, B., BOISSY, A. (2011): Fear and Other Negative Emotions. In M. C. Appleby, B. O. Hughes & J. A. Mench (Hrsg.): *Anim Welfare* (78-91). Cambridge.

KEMPPAINEN, R. J., SARTIN, J. L. (1984): Evidence for episodic but not circadian activity in plasma concentrations of adrenocorticotrophin, cortisol and thyroxine in dogs. *J Endocrinol* 103, 2, 219-226.

KING, J. N., SIMPSON, B. S., OVERALL, K. L., APPLEBY, D., PAGEAT, P., ROSS, C., CHAURAND, J. P., HEATH, S., BEATA, C., WEISS, A. B., MULLER, G., PARIS, T., BATAILLE, B. G., PARKER, J., PETIT, S., WREN, J. (2000): Treatment of separation anxiety in dogs with clomipramine: results from a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter clinical trial. *Appl Anim Behav Sci* 67, 4, 255-275.

KING, T., HEMSWORTH, P. H., COLEMAN, G. J. (2003): Fear of novel and startling stimuli in domestic dogs. *Appl Anim Behav Sci* 82, 1, 45-64.

KÖHLER, K. (2005): Evaluierung von somatischen Ursachen für Verhaltensveränderungen beim Hund in der tierärztlichen Praxis, Inauguraldissertation der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.

KORTE, S. M. (2001): Corticosteroids in relation to fear, anxiety and psychopathology. *Neurosci Biobehav Rev* 25, 2, 117-142.

KÜRTZ, R. (2015): Konzeption einer Datenbank zur Erhebung von verhaltenstherapeutischen Patientendaten des Hundes.

LANDSBERG, G., HUNTHAUSEN, W., ACKERMAN, L. (2013): *Behavior Problems of the Dog and Cat* (3rd ed.).

LEFEBVRE, D., GIFFROY, J.-M., DIEDERICH, C. (2009): Cortisol and behavioral responses to enrichment in military working dogs. *J Ethol* 27, 2, 255-265.

LINDSAY, S. R. (2001): *Handbook of Applied Dog Behavior and Training* (Vol. 2).

LINDSAY, S. R. (2005): Puppy Temperament Testing and Evaluation. Handbook of Applied Dog Behavior and Training (Vol. 3).

LÖSCHER, W., HOFFMANN, K., TWELE, F., POTSCHKA, H., TOLLNER, K. (2013): The novel antiepileptic drug imepitoin compares favourably to other GABA-mimetic drugs in a seizure threshold model in mice and dogs. *Pharmacol Res* 77, 39-46.

LÖSCHER, W., POTSCHKA, H., RIECK, S., TIPOLD, A., RUNDFELDT, C. (2004): Anticonvulsant efficacy of the low-affinity partial benzodiazepine receptor agonist ELB 138 in a dog seizure model and in epileptic dogs with spontaneously recurrent seizures. *Epilepsia* 45, 10, 1228-1239.

MARINO, C. L., COBER, R. E., IAZBIK, M. C., COUTO, C. G. (2011): White-coat effect on systemic blood pressure in retired racing Greyhounds. *J Vet Intern Med* 25, 4, 861-865.

MARKS, I. M. (1987): Fears, Phobias, and Rituals. New York. Oxford University Press.

MARQUES, A. H., SILVERMAN, M. N., STERNBERG, E. M. (2010): Evaluation of stress systems by applying noninvasive methodologies: measurements of neuroimmune biomarkers in the sweat, heart rate variability and salivary cortisol. *Neuroimmunomodulation* 17, 3, 205-208.

MARTIN, P., BATESON, P. (1986): Measuring Behaviour. An Introductory Guide. Cambridge. Cambridge University Press.

MARTIN, P., BATESON, P. (1993): Measuring Behaviour: An Introductory Guide (2 ed.). Cambridge. Cambridge University Press.

MCPEAKE, K. J., MILLS, D. S. (2017): The use of imepitoin (Pexion) on fear and anxiety related problems in dogs - a case series. *BMC Vet Res* 13, 1, 173.

MILLER, D. D., STAATS, S. R., PARTLO, C., RADA, K. (1996): Factors associated with the decision to surrender a pet to an animal shelter. *J Am Vet Med Assoc* 209, 4, 738-742.

MILLSOPP, S., WESTGARTH, C., BARCLAY, R., WARD, M. (2012). *Annual Review of Cases 2012*.

MITTMANN, A. (2002): Untersuchung des Verhaltens von 5 Hunderassen und einem Hundetypus im Wesenstest nach den Richtlinien der Niedersächsischen Gefahrtierverordnung vom 05.07.2000, Inauguraldissertation aus dem Institut für Tierschutz und Verhalten (Heim-, Labortiere und Pferde) der Tierärztlichen Hochschule in Hannover.

MUHTZ, C., RODRIGUEZ-RAECKE, R., HINKELMANN, K., MOELLER-BERTRAM, T., KIEFER, F., WIEDEMANN, K., MAY, A., OTTE, C. (2013): Cortisol response to experimental pain in patients with chronic low back pain and patients with major depression. *Pain Med* 14, 4, 498-503.

MURPHREE, O. D., DYKMAN, R. A. (1965): Litter patterns in the offspring of nervous and stable dogs. I. Behavioral tests. *J Nerv Ment Dis* 141, 3, 321-332.

NESSLER, J., RUNDFELDT, C., LOSCHER, W., KOSTIC, D., KEEFE, T., TIPOLD, A. (2017): Clinical evaluation of a combination therapy of imepitoin with phenobarbital in dogs with refractory idiopathic epilepsy. *BMC Vet Res* 13, 1, 33.

NETTO, W. J., PLANTA, D. J. U. (1997): Behavioural testing for aggression in the domestic dog. *Appl Anim Behav Sci* 52, 3, 243-263.

NIEDERSÄCHSISCHES MINISTERIUM FÜR DEN LÄNDLICHEN RAUM,

E., LANDWIRTSCHAFT UND VERBRAUCHERSCHUTZ. (2003). Wesenstest für Hunde.

ÖHMAN, A., MINEKA, S. (2001): Fears, phobias, and preparedness: toward an evolved module of fear and fear learning. *Psychol Rev* 108, 3, 483-522.

OVERALL, K. L. (1997): *Clinical Behavioral Medicine for Small Animals*. St. Louis.

PACKER, R. M., DE RISIO, L., VOLK, H. A. (2017): Investigating the potential of the anti-epileptic drug imepitoin as a treatment for co-morbid anxiety in dogs with idiopathic epilepsy. *BMC Vet Res* 13, 1, 90.

PALME, R., SCHATZ, S., MOSTL, E. (2001): [Effect of vaccination on fecal cortisol metabolites in cats and dogs]. *Dtsch Tierärztl Wochenschr* 108, 1, 23-25.

PART, C. E., KIDDIE, J. L., HAYES, W. A., MILLS, D. S., NEVILLE, R. F., MORTON, D. B., COLLINS, L. M. (2014): Physiological, physical and behavioural changes in dogs (*Canis familiaris*) when kennelled: testing the validity of stress parameters. *Physiol Behav* 133, 260-271.

PDSA. (2011). *PDSA (People's Dispensary for Sick Animals) Animal Wellbeing (PAW) Report 2011*.

PEREGO, R., PROVERBIO, D., SPADA, E. (2014): Increases in heart rate and serum cortisol concentrations in healthy dogs are positively correlated with an indoor waiting-room environment. *Vet Clin Pathol* 43, 1, 67-71.

PICHOT, P. (1991): *Les tests mentaux* (13 ed.). Presses Universitaires de France.

RIECK, S., RUNDFELDT, C., TIPOLD, A. (2006): Anticonvulsant activity and tolerance of ELB138 in dogs with epilepsy: a clinical pilot study. *Vet J* 172, 1, 86-95.

ROYAUX, E., BHATTI, S., DE COCK, H., VAN HAM, L., KITSHOFF, A., VANDENABEELE, S. (2016): Cutaneous adverse drug reaction in a dog associated with imepitoin. *Vet Dermatol* 27, 2, 118-121e132.

ROYAUX, E., VAN HAM, L., BROECKX, B. J., VAN SOENS, I., GIELEN, I., DEFORCE, D., BHATTI, S. F. (2017): Phenobarbital or potassium bromide as an add-on antiepileptic drug for the management of canine idiopathic epilepsy refractory to imepitoin. *Vet J* 220, 51-54.

RUNDFELDT, C., GASPARIC, A., WLAZ, P. (2014): Imepitoin as novel treatment option for canine idiopathic epilepsy: pharmacokinetics, distribution, and metabolism in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 37, 5, 421-434.

RUNDFELDT, C., LÖSCHER, W. (2014): The pharmacology of imepitoin: the first partial benzodiazepine receptor agonist developed for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 28, 1, 29-43.

RUNDFELDT, C., TIPOLD, A., LÖSCHER, W. (2015): Efficacy, safety, and tolerability of imepitoin in dogs with newly diagnosed epilepsy in a randomized controlled clinical study with long-term follow up. *BMC Vet Res* 11, 228.

SCHROLL, S., DEHASSE, J. (2016): *Verhaltensmedizin beim Hund*. Stuttgart. Enke Verlag.

SCOTT, J. P., FULLER, J. L. (1965): *Genetics and the Social Behavior of the Dog*. The University of Chicago Press.

SHERMAN, B. L., MILLS, D. S. (2008): Canine anxieties and phobias: an update on separation anxiety and noise aversions. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 38, 5, 1081-1106, vii.

SHIVERDECKER, M. D., SCHIML, P. A., HENNESSY, M. B. (2013): Human interaction moderates plasma cortisol and behavioral responses of dogs to shelter housing. *Physiol Behav* 109, 75-79.

SIGEL, E., BAUR, R., NETZER, R., RUNDFELDT, C. (1998): The antiepileptic drug AWD 131-138 stimulates different recombinant isoforms of the rat GABA(A) receptor through the benzodiazepine binding site. *Neurosci Lett* 245, 2, 85-88.

SLABBERT, J. M., ODENDAAL, J. S. J. (1999): Early prediction of adult police dog efficiency—a longitudinal study. *Appl Anim Behav Sci* 64, 4, 269-288.

SRITHUNYARAT, T., HAGMAN, R., HOGLUND, O. V., STRIDSBERG, M., OLSSON, U., HANSON, J., NONTHAKOTR, C., LAGERSTEDT, A. S., PETTERSSON, A. (2017): Catestatin, vasostatin, cortisol, and pain assessments in dogs suffering from traumatic bone fractures. *BMC Res Notes* 10, 1, 129.

SRITHUNYARAT, T., HOGLUND, O. V., HAGMAN, R., OLSSON, U., STRIDSBERG, M., LAGERSTEDT, A. S., PETTERSSON, A. (2016): Catestatin, vasostatin, cortisol, temperature, heart rate, respiratory rate, scores of the short form of the Glasgow composite measure pain scale and visual analog scale for stress and pain behavior in dogs before and after ovariohysterectomy. *BMC Res Notes* 9, 381.

STANLEY, W. (1970). *Feeding behavior and learning in neonatal dogs*. Paper presented at the Second symposium on oral sensation and perception. Springfield.

STELLATO, A. C., FLINT, H. E., WIDOWSKI, T. M., SERPELL, J. A., NIEL, L. (2017): Assessment of fear-related behaviours displayed by companion dogs (*Canis familiaris*) in response to social and non-social stimuli. *Appl Anim Behav Sci* 188, 84-90.

SUITER, E. J., PACKER, R. M., VOLK, H. A. (2016): Comparing the effects of first-line antiepileptic drugs on the gait of dogs with idiopathic epilepsy. *Vet Rec* 178, 26, 652.

SVARTBERG, K. (2005): A comparison of behaviour in test and in everyday life: evidence of three consistent boldness-related personality traits in dogs. *Appl Anim Behav Sci* 91, 1, 103-128.

TENNANT, F. (2013): The physiologic effects of pain on the endocrine system. *Pain Ther* 2, 2, 75-86.

THOMPSON, S. B. (1998): Pharmacologic Treatment of Phobias. In N. H. Dodman & L. Shuster (Hrsg.): *Psychopharmacology of Animal Behavior Disorders* (141-184).

TIPOLD, A., KEEFE, T. J., LOSCHER, W., RUNDFELDT, C., DE VRIES, F. (2015): Clinical efficacy and safety of imepitoin in comparison with phenobarbital for the control of idiopathic epilepsy in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 38, 2, 160-168.

VAN VONDEREN, I. K., KOOISTRA, H. S., RIJNBERK, A. (1998): Influence of veterinary care on the urinary corticoid:creatinine ratio in dogs. *J Vet Intern Med* 12, 6, 431-435.

VINCENT, I. C., MICHELL, A. R. (1992): Comparison of cortisol concentrations in saliva and plasma of dogs. *Res Vet Sci* 53, 3, 342-345.

WALKER, R., FISHER, J., NEVILLE, P. (1997): The treatment of phobias in the

dog. *Appl Anim Behav Sci* 52, 3, 275-289.

WARD, P. A., BLANCHARD, R. J., BOLIVAR, V., BROWN, M. J., CHANG, F., HERMAN, J. P., ZAWISTOWSKI, S. L. (2008): The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health Recognition and Alleviation of Distress in Laboratory Animals. Washington (DC). National Academies Press (US).

WEISSMAN, C. (1990): The metabolic response to stress: an overview and update. *Anesthesiology* 73, 2, 308-327.

WILSSON, E., SUNDGREN, P.-E. (1997a): The use of a behaviour test for selection of dogs for service and breeding. II. Heritability for tested parameters and effect of selection based on service dog characteristics. *Appl Anim Behav Sci* 54, 2, 235-241.

WILSSON, E., SUNDGREN, P.-E. (1997b): The use of a behaviour test for the selection of dogs for service and breeding, I: Method of testing and evaluating test results in the adult dog, demands on different kinds of service dogs, sex and breed differences. *Appl Anim Behav Sci* 53, 4, 279-295.

WILSSON, E., SUNDGREN, P.-E. (1998): Behaviour test for eight-week old puppies—heritabilities of tested behaviour traits and its correspondence to later behaviour. *Appl Anim Behav Sci* 58, 1, 151-162.

YASAR, S., BERGMAN, J., MUNZAR, P., REDHI, G., TOBER, C., KNEBEL, N., ZSCHIESCHE, M., PARONIS, C. (2003): Evaluation of the novel antiepileptic drug, AWD 131-138, for benzodiazepine-like discriminative stimulus and reinforcing effects in squirrel monkeys. *Eur J Pharmacol* 465, 3, 257-265.

IX. ANHANG

Abbildung 18: EMA/807398/2012



EMA/807398/2012
EMEA/V/C/002543

Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit

Pexion

Imepitoin

Das vorliegende Dokument ist eine Zusammenfassung des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR), in dem erläutert wird, wie der Ausschuss für Tierarzneimittel (CVMP) aufgrund der Beurteilung der vorgelegten Unterlagen zu den Empfehlungen bezüglich der Anwendung des Tierarzneimittels gelangt ist.

Dieses Dokument kann das persönliche Gespräch mit dem Tierarzt nicht ersetzen. Wenn Sie weitere Informationen über den Gesundheitszustand oder die Behandlung Ihres Tieres benötigen, wenden Sie sich bitte an Ihren Tierarzt. Wenn Sie weitere Informationen zur Grundlage der Empfehlungen des CVMP wünschen, lesen Sie bitte die wissenschaftliche Diskussion (ebenfalls Teil des EPAR).

Was ist Pexion?

Pexion ist ein Tierarzneimittel, das Imepitoin enthält. Es ist als Tabletten (100 mg und 400 mg) erhältlich.

Wofür wird Pexion angewendet?

Pexion wird bei Hunden zur Reduktion der Häufigkeit generalisierter Anfälle (Anfälle, die den Großteil des Gehirns oder das gesamte Gehirn betreffen) bei Epilepsie unbekannter Ursache (idiopathische Epilepsie) angewendet. Es sollte nach sorgfältiger Abwägung alternativer Behandlungsmöglichkeiten angewendet werden.

Die Behandlung mit Pexion sollte in einer Dosis von 10 mg pro kg Körpergewicht zweimal täglich eingeleitet werden. Wenn die Anfälle nach einer Woche nicht ausreichend kontrolliert sind, kann der Tierarzt die Dosis in wöchentlichen Schritten auf die Maximaldosis von 30 mg pro kg Körpergewicht zweimal täglich steigern.

Wie wirkt Pexion?

Der in Pexion enthaltene Wirkstoff, Imepitoin, ist ein Antiepileptikum. Epilepsie wird durch übermäßige elektrische Aktivität im Gehirn verursacht. Imepitoin aktiviert im Gehirn teilweise die Rezeptoren für

7 Westferry Circus • Canary Wharf • London E14 4HB • United Kingdom
Telephone +44 (0)20 7418 8400 Facsimile +44 (0)20
E-mail info@ema.europa.eu Website www.ema.europa.eu

An agency of the European Union



© European Medicines Agency, 2013. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

den Neurotransmitter GABA. Neurotransmitter wie GABA sind chemische Substanzen, mit deren Hilfe die Nervenzellen untereinander kommunizieren. GABA trägt im Gehirn zur Verringerung der elektrischen Aktivität bei. Durch die Aktivierung seiner Rezeptoren steigert Imepitoin die Wirkungen von GABA und trägt somit zur Verhinderung von Anfällen bei. Imepitoin wirkt zudem als schwacher Kalziumkanalblocker. Kalziumkanäle sind Poren, die den Eintritt von Kalzium in die Nervenzellen und somit die Übertragung von elektrischen Impulsen zwischen Nervenzellen ermöglichen. Diese hemmende Wirkung kann auch zur Kontrolle von Anfällen beitragen.

Wie wurde Pexion untersucht?

Pexion wurde in einer Hauptstudie, einer Feldstudie an 226 Hunden von ungefähr 70 Hunderassen und im Alter von 0,8 bis 15 Jahren, mit Phenobarbital (einem anderen Antiepileptikum) verglichen. Die Studie, die über einen Zeitraum von 20 Wochen durchgeführt wurde, bestand aus einer 8-wöchigen Anfangsphase, die der Festsetzung der Dosis diente, und einer 12-wöchigen Bewertungsphase. Hauptindikator für die Wirksamkeit war die Anzahl der Anfälle in einem Monat. In der Studie wurde auch der Anteil der Hunde untersucht, bei denen keine Anfälle auftraten.

Welchen Nutzen hat Pexion in diesen Studien gezeigt?

Nach einer 20-wöchigen Behandlungsdauer verringerte Pexion die durchschnittliche Anzahl generalisierter Anfälle von 2,3 auf 1,1 pro Monat, verglichen mit einer Verringerung von 2,4 auf 1,1 Anfälle pro Monat unter Phenobarbital. Während der 12-wöchigen Bewertungsphase traten bei 47 % (30 von 64) der mit Pexion behandelten Hunde keine generalisierten Anfälle auf, während der Anteil der anfallsfreien Hunde unter Phenobarbital 58 % (51 von 88) betrug.

Obwohl der Anteil der anfallsfreien Hunde unter Pexion geringer als unter Phenobarbital war, waren einige Hunde gut mit Pexion kontrolliert. Da Nebenwirkungen seltener als unter Phenobarbital auftraten, stellt Pexion insbesondere unter Berücksichtigung seines Verträglichkeitsprofils für einige Hunde eine geeignete Therapiemöglichkeit dar.

Welches Risiko ist mit Pexion verbunden?

Milde und im Allgemeinen kurz anhaltende Nebenwirkungen von Pexion waren Polyphagie (übermäßige Futteraufnahme), Hyperaktivität, Polyurie (vermehrter Harndrang), Polydipsie (übermäßige Wasseraufnahme), Somnolenz (Schläfrigkeit), vermehrter Speichelfluss, Erbrechen, Ataxie (Unfähigkeit, die Muskelbewegungen zu koordinieren), Apathie (mangelndes Interesse an der Umgebung), Durchfall, Vorfall der Nickhaut (Vorwölbung des „dritten Augenlids“ über das Auge), eingeschränktes Sehvermögen und Geräuschempfindlichkeit. Die vollständige Auflistung der im Zusammenhang mit Pexion berichteten Nebenwirkungen ist der Packungsbeilage zu entnehmen.

Pexion darf nicht bei Hunden angewendet werden, die überempfindlich (allergisch) gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile sind. Es darf auch nicht bei Hunden mit schwer eingeschränkter Leber-, Nieren- oder Herzfunktion angewendet werden.

Die Wirksamkeit von Pexion bei der Behandlung von Hunden im Status epilepticus und mit Cluster-Anfällen wurde nicht untersucht. Deshalb sollte Pexion nicht zur primären Therapie von Hunden mit Cluster-Anfällen (Serie von dicht aufeinanderfolgenden Anfällen) und im Status epilepticus (fortwährende Anfälle) angewendet werden.

Welche Vorsichtsmaßnahmen müssen von Personen, die das Arzneimittel verabreichen oder mit dem Tier in Kontakt kommen, getroffen werden?

Bei versehentlicher Einnahme insbesondere durch Kinder ist unverzüglich ein Arzt zurate zu ziehen und die Packungsbeilage oder das Etikett vorzuzeigen.

Um einer versehentlichen Einnahme vorzubeugen, sollte die Flasche sofort wieder verschlossen werden, nachdem die für eine Dosis nötige Anzahl Tabletten entnommen wurde.

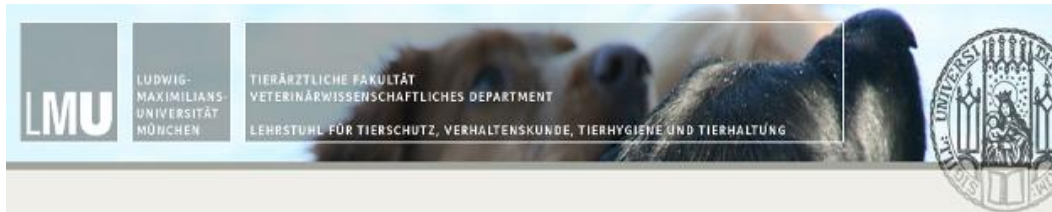
Warum wurde Pexion zugelassen?

Der Ausschuss für Tierarzneimittel (CVMP) gelangte zu dem Schluss, dass in den genehmigten Anwendungsgebieten der Nutzen von Pexion gegenüber den Risiken überwiegt, und empfahl, die Genehmigung für das Inverkehrbringen für Pexion zu erteilen. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis ist im Modul zur wissenschaftlichen Diskussion dieses EPAR zu finden.

Weitere Informationen über Pexion:

Am 25/02/2013 erteilte die Europäische Kommission eine Genehmigung für das Inverkehrbringen von Pexion in der gesamten Europäischen Union. Informationen über den Verschreibungsstatus dieses Arzneimittels finden Sie auf dem Etikett bzw. der äußeren Verpackung.

Diese Zusammenfassung wurde zuletzt im 25/02/2013 aktualisiert.

Abbildung 19: Infoblatt für Hundebesitzer

Sie haben einen ängstlichen Hund?

Wir führen eine Studie durch zur Etablierung eines angstlösenden Medikaments.

Zum Dank für Ihre Teilnahme erwartet Sie eine kostenlose Verhaltenstherapie-Sitzung.

Die Studie

Das Medikament, welches wir in unserer Studie zur Angsttherapie verwenden wollen, ist seit April 2013 für die Langzeitbehandlung einer bestimmten Krankheit bei Hunden zugelassen. In Vorstudien wurde festgestellt, dass das betreffende Medikament auch eine angstlösende Wirkung hat. Diesen Effekt wollen wir mit unserer Studie nachweisen. Da das Medikament bereits zur Anwendung am Hund zugelassen ist, hat es alle erforderlichen pharmakologischen Tests durchlaufen und ist sehr sicher in der Anwendung. Es verursacht weder körperliche Abhängigkeit noch Leberwerterhöhungen. Das Medikament wirkt nahezu sofort und sogar eine Langzeittherapie wäre aufgrund der Nebenwirkungen möglich.

Wer kann an der Studie teilnehmen?

Teilnehmen kann jeder Hund mit einer generalisierten Angststörung. Sollten Sie also den Verdacht haben, dass Ihr Hund an einer solchen Angststörung leidet, sprechen Sie uns an, damit wir Ihren Hund testen können. An der Studie nicht teilnehmen können Welpen und Junghunde bis zu einem Alter von einem Jahr, kranke Hunde und läufige, tragende oder säugende Hündinnen.

Um den Einfluss der Verbesserung des ängstlichen Verhaltens rein aufgrund einer Gewöhnung zu reduzieren, sollte sich Ihr Hund bereits seit mindestens vier Wochen bei Ihnen befinden. Während der viertägigen Testphase sollte der Alltag des Tieres nicht verändert werden.

Was erwartet Sie und Ihren Hund, wenn Sie an der Studie teilnehmen?

Die Studiendauer beträgt vier Tage. Am ersten Tag wird der Grad der Angststörung Ihres Hundes mittels eines Fragebogens, welchen Sie ausfüllen, und eines Verhaltenstests mit Videoauswertung eingestuft. Außerdem werden vor Beginn sowie am Ende der Untersuchung Blutproben Ihres Hundes genommen. Sie erhalten ein großes Blutbild Ihres Hundes, die Schilddrüsenwerte sowie der Cortisolwert („Stresswert“) werden ebenfalls bestimmt.

Per Zufallsprinzip wird Ihr Hund in eine von zwei Gruppen eingeteilt. Die eine Gruppe erhält das Medikament, die andere Gruppe ist die sog. „Placebogruppe“, welche ein Präparat ohne Wirkstoff erhält. Weder Sie noch die ausführende Tierärztin wissen, in welcher Gruppe sich Ihr Hund befindet.

Sie verabreichen Ihrem Hund das Medikament bzw. das Placebo zweimal täglich über einen Zeitraum von drei Tagen. Nach diesen drei Tagen erfolgt eine Überprüfung des Verhaltens Ihres Hundes mittels eines erneuten Verhaltenstests.

Um eine wirklich zuverlässige Aussage über die Wirksamkeit des Medikaments zu bekommen, müssen wir das Medikament gegen „Placebo“ testen. Durch die kurze Studiendauer entsteht Ihrem Hund dadurch jedoch kein Nachteil, und nach 4 Tagen wird Ihnen – nach Abschluss der Studie – eine Behandlungsmöglichkeit aufgezeigt. Die Untersuchungen umfassen die normale Routine in der Verhaltenstherapie.

Welche Vorteile haben Sie von der Teilnahme?

Nach erfolgreichem Abschluss der Studie, also der Absolvierung der 2 Untersuchungen sowie der zuverlässigen Medikamentengabe über 4 Tage, erhalten Sie von einer auf Verhaltenstherapie spezialisierten Tierärztin eine kostenlose Erstberatung zur individuellen Verhaltenstherapie Ihres Hundes, Dauer ca. 1,5 bis 2 Stunden.

Dabei werden die umfassenden Untersuchungsergebnisse aus der Studie interpretiert und mit Ihnen besprochen.

Außerdem leisten Sie und Ihr Hund durch Ihre Teilnahme einen wichtigen Beitrag zur Entwicklung einer wirksamen und gut verträglichen Behandlungsmöglichkeit für alle Hunde mit Angsterkrankungen.

Ihr Hund wird vor Beginn der Studie gründlich von einer Tierärztin untersucht. Vor Beginn sowie am Ende der Untersuchung werden Blutproben Ihres Hundes genommen. Sofern wir hierbei Hinweise auf mögliche Erkrankungen finden, werden wir Ihnen das selbstverständlich mitteilen.

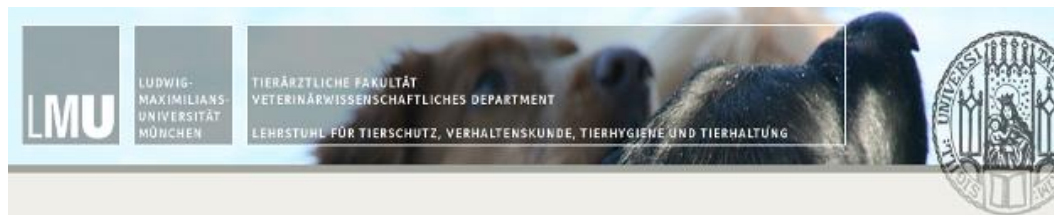
Durch die Teilnahme an der Studie entstehen Ihnen keine Kosten. Eine verhaltenstherapeutische Auswertung Ihres Hundes und die entsprechende kostenlose Beratung zu Ihrem Hund erfolgt jedoch nur bei Absolvierung der kompletten Studie.

Wie können Sie Kontakt aufnehmen?

Wenn Sie Interesse an einer Teilnahme haben, melden Sie sich bitte bei uns:

LMU München
Lehrstuhl für Tierschutz, Verhaltenskunde, Tierhygiene und Tierhaltung
Doktorandin Barbara Heß Tel: +49 (0) 179 / 7364044
b.hess@tierhyg.vetmed.uni-muenchen.de

Abbildung 20: Einwilligungserklärung des Tierbesitzers



EINWILLIGUNGSERKLÄRUNG DES TIERBESITZERS

Titel der Studie: Angstverhalten von Hunden

Vor- und Zuname des

Tierbesitzers

Name des Hundes

Fallnummer

Kurze Beschreibung des Studienzieles

Wenn Sie Interesse an einer Teilnahme haben und Ihr Hund die Einschlusskriterien der Studie erfüllt, sind sämtliche Untersuchungen im Rahmen der Studie sowie die Verhaltenstherapie-Sitzung nach Abschluss der Studie für Sie kostenlos. Während der 3 Tage der Studie erhält Ihr Hund entweder das Medikament oder ein Placebo. Weder Sie noch der Studententierarzt oder das Praxispersonal werden wissen, welches Medikament Ihr Hund erhält. Die Hälfte der an der Studie teilnehmenden Hunde werden mit dem Wirkstoff, die andere Hälfte mit Placebo behandelt. In jedem Fall wird Ihr Hund sehr genau überwacht. Falls erforderlich, kann nach dem Ermessen des Studententierarztes während des Studienverlaufs jederzeit ein alternatives Medikament verabreicht werden. Nach 3 Behandlungstagen wird Ihr Hund aus der Studie genommen und gemäß den Anweisungen des Studententierarztes behandelt.

Die Studienmedikamente werden Ihnen am ersten Tag ausgehändigt und Sie werden gebeten, Ihrem Hund die Medikamente zuverlässig zweimal täglich in der Ihnen mitgeteilten Dosierung zu verabreichen. Bitte bringen Sie Ihren Hund nach 3 Tagen für die Abschlussuntersuchungen in die Praxis. In Abhängigkeit von den klinischen Ergebnissen kann Ihr Tierarzt Sie bitten, Ihren Hund auch zwischen diesen Terminen in die Praxis zu bringen, falls dies klinisch angezeigt ist. Geben Sie bitte bei jedem Praxisbesuch alle Studienmedikamente mit Verpackung zurück, gleich ob diese unbenutzt, teilweise verbraucht oder leer sind, da dies zu Dokumentationszwecken unbedingt erforderlich ist.

Sie haben das Recht, Ihren Hund jederzeit aus der Studie zu nehmen. Informieren Sie bitte in diesem Fall Ihren Studententierarzt und geben Sie alle Studienmedikamente mit Verpackung zurück.

Wenn Sie nicht an der Studie teilnehmen möchten, hat dies keinerlei Folgen für Sie oder Ihren Hund und Ihr Studententierarzt berät Sie stattdessen über alternative Behandlungsmethoden.

Vielen Dank, dass Sie sich die Zeit genommen haben, die Informationen zu der Studie durchzulesen. Wenn Sie weitere Fragen oder Bedenken haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Studentierarzt oder das Praxispersonal.

Ich habe diese Einwilligungserklärung gelesen und verstanden und hatte die Gelegenheit, Fragen zu stellen und zufriedenstellende Antworten zu erhalten.

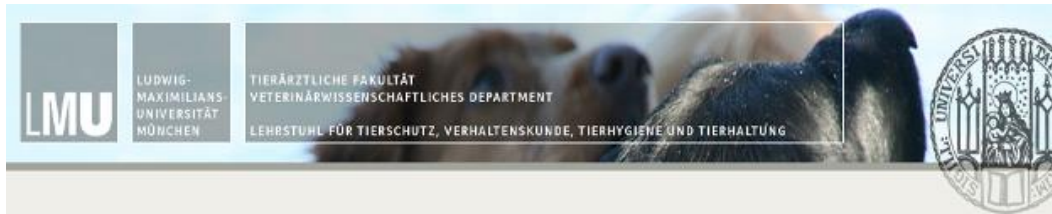
Über mögliche Risiken und Nebenwirkungen wurde ich aufgeklärt.

Ich bestätige mein Einverständnis zur Aufnahme meines Hundes in diese Studie.

Ort, Datum

Unterschrift des Tierhalters

Abbildung 21: Fragebogen für Hundebesitzer



Fragebogen zur Untersuchung des Angstverhaltens von Hunden

Allgemeine Angaben

Besitzer/in: _____

Adresse: _____

Telefon / Handy: _____

Email-Adresse: _____

Fax-Nr.: _____

Überweisender Tierarzt: _____

Allgemeine Angaben über den Hund:

Rasse: _____

Name: _____

Alter: _____

Geschlecht: _____

Größe und Gewicht des Hundes: _____

Chip-Nr.: _____

Tätowier-Nr.: _____

Kastriert? Wenn ja, in welchem Alter? _____

Wenn weiblich unkastriert: Letzte Läufigkeit: _____

Signalement (Fellfarbe, besondere Kennzeichen etc., kurze Beschreibung): _____

Herkunft?

☐ Züchter

☐ Tierheim

☐ sonstiges: _____

Haltung dort: _____

Wie lange war der Hund dort? _____

Wann haben Sie den Hund übernommen? _____

Anschaffung als

☐ Familienhund

☐ Jagdhund

☐ Zuchthund

☐ Wachhund

☐ sonstiges: _____

Warum haben Sie sich für diesen Hund entschieden?

Bei Hunden aus dem Tierheim / Tierschutz:

Aus welchem Tierheim / von welcher Tierschutzorganisation kommt der Hund?

Haltung dort? _____

Anzahl der Vorbesitzer? _____

Haltung bei den Vorbesitzern? _____

Kennen Sie den Abgabegrund?

Wie lange war der Hund im Tierheim? _____

Informationen zur Haltung des Hundes bei Ihnen:

Wo wohnen Sie?

☐ Stadt

☐ Land

☐ sonstiges: _____

Wohnverhältnisse?

☐ Haus

☐ Wohnung

☐ sonstiges: _____

Zimmerzahl? _____

Garten? _____

Der Haushalt besteht aus wie vielen Personen?

☐ Anzahl Erwachsene: _____

☐ Anzahl und Alter Kinder: _____

Hauptbezugsperson des Hundes? _____

Wer hat welche Aufgaben bezüglich Ihres Hundes? _____

Wer ist wie lange außer Haus pro Tag / Woche? _____

Wie würden Sie das Verhältnis Ihres Hundes zu Ihnen und Ihren Familienmitgliedern beschreiben? _____

Sind weitere Tiere im Haushalt? _____

Wenn ja, Art, Rasse, Alter, Geschlecht? _____

Wie würden Sie das Verhältnis Ihres Hundes zu Ihren anderen Tieren beschreiben?

Wie halten Sie Ihren Hund überwiegend?

☐ Haus

☐ Zwinger

☐ Garten

☐ sonstiges: _____

Schlafplatz des Hundes: _____

Darf der Hund auf Möbel? _____

Darf der Hund ins Bett? _____

Welche Stellung nimmt Ihr Hund in der Familie ein?

☐ Haustier

☐ Familienmitglied

☐ Gebrauchshund, z.B. Wachhund, Jagdhund

☐ sonstiges: _____

Normaler Tagesablauf:

Welche Auslaufmöglichkeiten hat Ihr Hund?

☐ Spaziergang:

☐ nur mit Leine

O teilweise mit Leine

O ohne Leine

Wie oft gehen Sie täglich spazieren? _____

Wie lange dauern die Spaziergänge jeweils? _____

Beschäftigung während des Spaziergangs? _____

Hat der Hund Gelegenheit zum Spielen mit Artgenossen? _____

Wenn ja, wie oft? _____

O kein Auslauf

O Garten

O sonstiges: _____

Wo ist der Hund tagsüber? _____

Wie lang ist der Hund alleine? _____

Alleinbleiben problemlos? _____

Wenn nicht, welche Probleme bestehen?

O Hund winselt / bellt

O Hund zerstört Dinge im Haus

O Hund urinert / kotet in die Wohnung

O sonstiges: _____

Spielmöglichkeiten im Haus? _____

Fütterung des Hundes:

Wie oft füttern Sie täglich? _____

Welches Futter? _____

Proteingehalt des Futters? _____

Frisst Ihr Hund gerne? _____

Bekommt der Hund etwas zwischendurch? Wenn ja: was, wieviel, wie oft?

Steht Wasser immer zur freien Verfügung? _____

Gesundheit des Hundes:

Ist der Hund im Moment gesund? Falls nein, welche Erkrankungen bestehen im Moment? _____

Frühere Erkrankungen des Hundes? _____

Letzte Impfung: _____

Letzte Entwurmung: _____

Ausbildung des Hundes:

Ist dies Ihr erster Hund? _____

Wenn nein, wieviele Hunde hatten Sie schon? _____

Haben Sie Vorkenntnisse in der Hundehaltung / -erziehung? _____

Wurde Ihr Hund ausgebildet?

☐ Ja ☐ Nein ☐ sonstiges: _____

Wenn ja, wie erfolgte die Ausbildung?

☐ Welpenspielgruppe ☐ Hundeschule ☐ selbst beigebracht

☐ sonstiges: _____

Besuchen Sie derzeit eine Hundeschule?

☐ Ja ☐ Nein ☐ sonstiges: _____

Wenn ja, welche? _____

Abgelegte Prüfungen? _____

Welche Kommandos beherrscht Ihr Hund?

☐ Sitz ☐ Platz ☐ Komm ☐ Bleib

☐ Bei Fuß ☐ Gib Pfote ☐ sonstiges: _____

Wie alt war Ihr Hund, als Sie mit der Ausbildung begonnen haben? _____

Welche Hilfsmittel wurden bei der Ausbildung verwendet?

☐ Halsband ☐ Geschirr ☐ Zughalsband

☐ Stachelhalsband ☐ Halti ☐ Maulkorb

☐ Leine ☐ Clicker ☐ Elektrohalsband

☐ Wurfkette ☐ Leckerchen ☐ Spielzeug

☐ Hundpfeife ☐ Würger ☐ sonstiges: _____

Wie reagieren Sie auf Fehlverhalten?

☐ Schimpfen ☐ Ignorieren ☐ Klaps geben

☐ Beruhigen ☐ Ablenken ☐ Treten

☐ Nackenschütteln ☐ Schnauzengriff

☐ sonstiges: _____

Wie ist der Gehorsam Ihres Hundes aus Ihrer Sicht? _____

Gehorcht Ihr Hund gerne? _____

Beziehung Hund - Halter:

Wer initiiert die Kontakte zwischen Hund und Besitzer? _____

Kommt Ihr Hund zu Ihnen, um Sie aufzufordern

☐ ihn zu streicheln ☐ mit ihm zu spielen ☐ mit ihm spazieren zu gehen

☐ sonstiges? _____

Wenn ja, wie oft und auf welche Art und Weise tut er das? _____

Wie verhält sich Ihr Hund, wenn Sie ihm Futter wegnehmen?

☐ Er macht gar nichts ☐ Er knurrt ☐ Er beißt

☐ sonstiges: _____

Gibt es Probleme beim

☐ Anfassen ☐ Kämmen ☐ Hochheben

☐ sonstigem? _____

Wenn ja, bei allen Familienmitgliedern? _____

Charakter des Hundes:

Zeigt Ihr Hund in bestimmten Situationen ängstliches Verhalten?

☐ bei fremden Personen ☐ beim Autofahren ☐ bei fremden Hunden

☐ beim Tierarzt ☐ bei lauten Geräuschen ☐ bei Gewitter

☐ bei lautem Straßenverkehr ☐ bei unbekannten Objekten ☐ bei Kindern

☐ in sonstigen Situationen: _____

☐ nie

Steht ein bestimmtes Erlebnis mit diesem Angstverhalten im Zusammenhang?

☐ nein ☐ nicht bekannt

☐ Ja, nämlich: _____

Wie reagiert Ihr Hund, wenn er Angst hat?

☐ winselt ☐ zieht die Rute ein ☐ knurrt

☐ will sich verstecken ☐ bellt ☐ setzt Urin ab

☐ zittert ☐ kommt zu Ihnen und will gestreichelt werden

☐ sonstiges: _____

Wie reagieren Sie, wenn Ihr Hund Angst hat?

☐ Sie beruhigen ihn, indem Sie: _____

☐ Sie lenken ihn ab, indem Sie: _____

O Sie schimpfen ihn, indem Sie: _____

O Sie bestrafen ihn, indem: _____

O Sie ignorieren sein Verhalten

O Sie werden selbst unruhig und nervös

O sonstiges: _____

Zeigt Ihr Hund Jagdverhalten?

O Ja, und zwar bei _____

O Nein O sonstiges: _____

Hat Ihr Hund je einen Menschen oder ein Tier verletzt?

O Ja O Nein O sonstiges: _____

Wenn ja, in welcher Situation? _____

Wie verhält sich Ihr Hund gegenüber fremdem Besuch?

O freundlich O ängstlich O aggressiv

O sonstiges: _____

Wie verhält sich Ihr Hund gegenüber Artgenossen?

O freundlich O ängstlich O aggressiv

O sonstiges: _____

Wie verhält sich Ihr Hund gegenüber Passanten?

O freundlich O ängstlich O aggressiv

O sonstiges: _____

Wie verhält sich Ihr Hund gegenüber Kindern?

O freundlich O ängstlich O aggressiv

O sonstiges: _____

Ist Ihr Hund schon einmal weggelaufen ?

O Nein, noch nie

O Ja, weil

O er gejagt hat

O wegen einer läufigen Hündin bzw. in der eigenen Läufigkeit

O vermutlich weil: _____

Bestehen Probleme im Zusammenleben mit Ihrem Hund? (Bitte so ausführlich wie möglich beschreiben) _____

This image shows a blank sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

Wie lange besteht das Problem? _____

Wann und bei welcher Gelegenheit tauchte das Problemverhalten zum ersten Mal auf?

Was haben Sie bisher unternommen, um das Verhalten zu beeinflussen?

Wie erklären Sie sich die Entstehung und Aufrechterhaltung des Problemverhaltens?

[illegible]

Vorbehandlung? (Hundetrainer, Medikamente, Homöopathie, etc.?)

Wie würden Sie den Charakter Ihres Hundes beschreiben?

☐ ruhig und anhänglich

☐ verspielt

☐ selbstbewusst

☐ wachsam

☐ ängstlich

☐ aggressiv

☐ sonstiges: _____

Ort, Datum; Unterschrift Besitzer

*Abbildung 22: Auswertung der Testsituationen***Auswertung der Testsituationen**

I. Bewegung

1. Bewegungsintensität und Körperspannung

- a. Kategorie 1: Bewegungsintensität des Hundes grundsätzlich eher höher (Verhaltensstrategie „Fiddle around“, „Flight“ oder „Fight“) und Bewegungsintensität direkt proportional zur Körperspannung

5	Bewegungsintensität hochgradig vermindert bei deutlich verminderter Körperspannung
4	Bewegungsintensität etwas vermindert bei etwas verminderter Körperspannung
3	Keine Veränderung
2	Bewegungsintensität etwas gesteigert bei etwas erhöhter Körperspannung
1	Bewegungsintensität hochgradig gesteigert bei deutlich erhöhter Körperspannung

- b. Kategorie 2: Bewegungsintensität des Hundes grundsätzlich eher höher (Verhaltensstrategie „Fiddle around“, „Flight“ oder „Fight“) und Bewegungsintensität umgekehrt proportional zur Körperspannung

5	Bewegungsintensität hochgradig gesteigert bei deutlich verminderter Körperspannung
4	Bewegungsintensität etwas gesteigert bei etwas verminderter Körperspannung
3	Keine Veränderung
2	Bewegungsintensität etwas vermindert bei etwas erhöhter Körperspannung
1	Bewegungsintensität hochgradig vermindert bei deutlich erhöhter Körperspannung

- c. Kategorie 3: Bewegungsintensität des Hundes grundsätzlich eher geringer (Verhaltensstrategie „Freeze“ oder „Fight“) und Bewegungsintensität umgekehrt proportional zur Körperspannung

5	Bewegungsintensität hochgradig gesteigert bei deutlich verminderter Körperspannung
4	Bewegungsintensität etwas gesteigert bei etwas verminderter Körperspannung
3	Keine Veränderung
2	Bewegungsintensität etwas vermindert bei etwas erhöhter Körperspannung
1	Bewegungsintensität hochgradig vermindert bei deutlich erhöhter Körperspannung

- d. Kategorie 4: Bewegungsintensität des Hundes grundsätzlich eher geringer (Verhaltensstrategie „Freeze“ oder „Fight“) und Bewegungsintensität direkt proportional zur Körperspannung

5	Bewegungsintensität hochgradig vermindert bei deutlich verminderter Körperspannung
4	Bewegungsintensität etwas vermindert bei etwas verminderter Körperspannung
3	Keine Veränderung
2	Bewegungsintensität etwas gesteigert bei etwas erhöhter Körperspannung
1	Bewegungsintensität hochgradig gesteigert bei deutlich erhöhter Körperspannung

2. Distanzveränderung

a. Kategorie 1: Hund neigt zur Strategie „Distanzvergrößerung“

5	Distanz zu Testobjekt / Testperson wird nicht mehr vergrößert
4	Distanzvergrößerung zu Testobjekt / Testperson erfolgt etwas weniger intensiv bzw. erst etwas später
3	Keine Veränderung
2	Distanzvergrößerung zu Testobjekt / Testperson erfolgt etwas intensiver bzw. etwas schneller, Leine spannt sich etwas
1	Distanzvergrößerung zu Testobjekt / Testperson erfolgt sehr viel intensiver bzw. schneller bis hin zur Flucht, Leine maximal gespannt

b. Kategorie 2: Hund neigt zur Strategie „Distanzverkleinerung“ (submissiv, ohne Angriffsverhalten)

5	Distanz zu Testobjekt / Testperson wird nicht mehr verringert
4	Submissive Distanzverringern zu Testobjekt / Testperson erfolgt etwas weniger intensiv bzw. erst etwas später
3	Keine Veränderung
2	Submissive Distanzverringern zu Testobjekt / Testperson erfolgt etwas intensiver bzw. etwas schneller, Leine spannt sich etwas
1	Submissive Distanzverringern zu Testobjekt / Testperson erfolgt sehr viel intensiver bzw. schneller

c. Kategorie 3: Hund neigt zur Strategie „Distanzverkleinerung“ (mit Angriffsverhalten)

5	Kein Angriffsverhalten mehr, die Distanz zu Testobjekt / Testperson bleibt gleich oder wird vergrößert
4	Das Angriffsverhalten des Hundes und somit die Distanzverringern zu Testobjekt / Testperson erfolgt etwas weniger intensiv bzw. erst etwas später
3	Keine Veränderung
2	Das Angriffsverhalten des Hundes und somit die Distanzverringern zu Testobjekt / Testperson erfolgt etwas intensiver bzw. etwas schneller
1	Das Angriffsverhalten des Hundes und somit die Distanzverringern zu Testobjekt / Testperson erfolgt sehr viel intensiver bzw. schneller

II. Kopf

1. Kopfhaltung und -richtung

a. Kopfhaltung

5	Hund hebt Kopf in rasse-typische neutrale Position
4	Hund hebt Kopf etwas an
3	Keine Veränderung
2	Hund senkt Kopf etwas ab
1	Hund senkt Kopf maximal ab bzw. hebt den Kopf submissiv in Richtung Testobjekt / Testperson

b. Kopfrichtung

5	Hund dreht Kopf direkt in Richtung Testobjekt / Testperson (neutral, ohne zu fixieren)
4	Hund dreht Kopf etwas weiter in Richtung Testobjekt / Testperson (neutral, ohne zu fixieren)
3	Keine Veränderung
2	Hund dreht Kopf etwas weg von Testobjekt / Testperson
1	Hund dreht Kopf maximal weg von Testobjekt / Testperson

2. Blickrichtung

a. Kategorie 1: Hund neigt zur Strategie „Blickvermeidung“

5	Hund wendet Blick direkt in Richtung Testobjekt / Testperson (neutral, ohne zu fixieren)
4	Hund wendet Blick etwas weiter in Richtung Testobjekt / Testperson (neutral, ohne zu fixieren)
3	Keine Veränderung
2	Hund wendet Blick etwas ab von Testobjekt / Testperson
1	Hund wendet Blick maximal ab von Testobjekt / Testperson

b. Kategorie 2: Hund neigt zur Strategie „Anstarren“

5	Kein Anstarren mehr
4	Hund wendet Blick etwas weiter ab von Testobjekt / Testperson, Blick ist unstet
3	Keine Veränderung
2	Hund wendet Blick etwas weiter in Richtung Testobjekt / Testperson, Blick ist unstet
1	Hund fixiert Testobjekt / Testperson fast durchgehend oder durchgehend

3. Schnauze

a. Mundwinkel

i. Kategorie 1: Mundwinkel eher langgezogen (eher defensives Verhalten) oder neutral

5	Neutrale Stellung der Mundwinkel
4	Maulspalte nimmt etwas ab
3	Keine Veränderung
2	Maulspalte wird etwas länger
1	Maulspalte ist maximal langgezogen

ii. Kategorie 2: Mundwinkel eher kurz und rund
(eher offensives Verhalten)

5	Neutrale Stellung der Mundwinkel
4	Mundwinkel werden etwas weniger kurz / rund
3	Keine Veränderung
2	Mundwinkel werden etwas kürzer / runder
1	Mundwinkel sind maximal kurz und rund

b. Lefzen / Hecheln (ohne temperaturabhängige Gründe)

5	Lefzen neutral / kein Hecheln mehr
4	Maul etwas weniger weit geöffnet / Hund hechelt etwas weniger
3	Keine Veränderung
2	Maul wird etwas weiter geöffnet / Hund hechelt etwas mehr
1	Maul ist maximal geöffnet / Hund hechelt heftig

c. Zähne

i. Kategorie 1: Hund zeigt keine Zähne, neutrale Stellung
oder „submissive grin“

5	Zähne neutral, kein „submissive grin“ mehr
4	„Submissive grin“ wird etwas weniger intensiv gezeigt
3	Keine Veränderung
2	Hund vertieft „submissive grin“ etwas weiter
1	„Submissive grin“ maximal vertieft, Mundwinkel maximal nach oben gezogen

ii. Kategorie 2: Hund zeigt Zähne

5	Zähne neutral, kein Zähneblecken mehr
4	Zähne werden etwas weniger gebleckt
3	Keine Veränderung
2	Hund bleckt Zähne etwas weiter
1	Hund versucht zu schnappen bzw. beißen

d. Beschwichtigungssignal „Licking intentions“

5	Kein Über-die-Schnauze-Lecken mehr
4	Über-die-Schnauze-Lecken wird etwas weniger intensiv oder häufig gezeigt
3	Keine Veränderung
2	Über-die-Schnauze-Lecken wird etwas intensiver oder häufiger gezeigt
1	Über-die-Schnauze-Lecken wird sehr viel intensiver oder häufiger gezeigt

4. Ohren

a. Ohrenstellung

5	Ohren sind entspannt, rassetypisch
4	Ohren sind etwas weiter nach vorne gerichtet
3	Keine Veränderung
2	Ohren sind etwas weiter nach hinten gelegt
1	Ohren sind maximal angelegt

b. Ohrenspiel

5	Ohren sind entspannt, rassetypisch
4	Ohrenspiel ist leicht verringert
3	Keine Veränderung
2	Ohrenspiel ist leicht verstärkt
1	Ohrenspiel ist maximal verstärkt

5. Beschwichtigungssignal „Blickvermeidung“

5	Keine Blickvermeidung mehr
4	Hund vermeidet den Blick etwas weniger intensiv bzw. häufig
3	Keine Veränderung
2	Hund vermeidet den Blick etwas intensiver bzw. häufiger
1	Hund vermeidet den Blick sehr viel intensiver oder häufiger

6. Augen

5	Augen sind entspannt, rassetypisch
4	Augen sind etwas weniger vergrößert
3	Keine Veränderung
2	Augen sind etwas vergrößert
1	Augen sind weit aufgerissen, ggf. Mydriasis

III. Körperhaltung

IV. Rute

1. Rutenstellung

5	Rute entspannt, rassetypisch
4	Rute etwas weniger gesenkt
3	Keine Veränderung
2	Rute etwas weiter gesenkt
1	Rute maximal gesenkt / unter den Bauch geklemmt

2. Rutenbewegung

a. Kategorie 1: Rutenbewegung stärker bei gesteigerter Anspannung bzw. Rutenbewegung unverändert

5	Rutenbewegung entspannt, rassetypisch bzw. keine Rutenbewegung mehr
4	Rutenbewegung etwas weniger stark ausgeprägt, Anspannung etwas vermindert
3	Keine Veränderung
2	Rutenbewegung etwas stärker ausgeprägt, Anspannung etwas gesteigert
1	Rute wird maximal gewedelt, Anspannung maximal

b. Kategorie 2: Rutenbewegung stärker bei verminderter Anspannung

5	Rute wird entspannt gewedelt, keine Anspannung mehr
4	Rutenbewegung etwas stärker ausgeprägt, Anspannung etwas reduziert
3	Keine Veränderung
2	Rutenbewegung etwas weniger stark ausgeprägt, Anspannung etwas gesteigert
1	Keine Rutenbewegung mehr, maximale Anspannung

V. Übersprungshandlungen: z.B. Kratzen, Schnuppern, Gähnen, Schmatzen, Pfote heben

5	Keine Übersprungshandlungen mehr
4	Übersprungshandlungen werden etwas weniger intensiv oder weniger häufig gezeigt
3	Keine Veränderung
2	Übersprungshandlungen werden etwas intensiver oder häufiger gezeigt
1	Übersprungshandlungen werden sehr viel intensiver oder häufiger gezeigt

VI. Lautäußerungen

1. Kategorie 1: Hund knurrt

5	Keine Lautäußerungen mehr
4	Lautäußerungen nehmen etwas ab
3	Keine Veränderung
2	Lautäußerungen nehmen etwas zu
1	Lautäußerungen maximal

2. Kategorie 2: Hund bellt

5	Keine Lautäußerungen mehr
4	Lautäußerungen nehmen etwas ab
3	Keine Veränderung
2	Lautäußerungen nehmen etwas zu
1	Lautäußerungen maximal

3. Kategorie 3: Sonstige Lautäußerungen (z.B. Fiepen, Winseln, Wuffen)

5	Keine Lautäußerungen mehr
4	Lautäußerungen nehmen etwas ab
3	Keine Veränderung
2	Lautäußerungen nehmen etwas zu
1	Lautäußerungen maximal

Zusätzlich für Situation 4:

VII. Futter

5	Hund nimmt Futter sofort ohne jegliches Zögern
4	Hund nimmt Futter weniger zögerlich
3	Keine Veränderung
2	Hund nimmt Futter etwas zögerlicher
1	Hund nimmt Futter gar nicht mehr

Zusätzlich für Situation 5:

VIII. Berührung und Körperspannung

5	Hund lässt Berührung ohne Zögern zu bzw. bei neutraler rasse-typischer Körperspannung
4	Hund lässt Berührung etwas weniger zögerlich zu bzw. bei verminderter Körperspannung
3	Keine Veränderung
2	Hund lässt Berührung zögerlicher zu bzw. bei erhöhter Körperspannung
1	Hund lässt Berührung gar nicht mehr zu bzw. bei maximaler Körperspannung

Abbildung 23: Einteilung in Angsttypen 1 bis 3

Einteilung in Angsttypen 1 bis 3:

4	Kein Angstverhalten
3	Mittelgradiges generalisiertes Angstverhalten
2	Hochgradiges generalisiertes Angstverhalten
1	Höchstgradiges generalisiertes Angstverhalten

I. Bewegung**1. Bewegungsintensität und Körperspannung**

- a. Kategorie 1: Bewegungsintensität des Hundes grundsätzlich eher höher (Verhaltensstrategie „Fiddle around“, „Flight“ oder „Fight“)

4	Bewegungsintensität rassetypisch normal
3	Bewegungsintensität mittel
2	Bewegungsintensität hoch
1	Bewegungsintensität maximal

- b. Kategorie 2: Bewegungsintensität des Hundes grundsätzlich eher geringer (Verhaltensstrategie „Freeze“ oder „Fight“)

4	Bewegungsintensität rassetypisch normal
3	Bewegungsintensität mittelgradig reduziert
2	Bewegungsintensität geringgradig reduziert
1	Bewegungsintensität minimal bis hin zum kompletten „Freezing“

2. Distanzveränderung

- a. Kategorie 1: Hund neigt zur Strategie „Distanzvergrößerung“

4	Keine Distanzvergrößerung zu Testobjekt / Testperson, Leine spannt sich nicht
3	Distanzvergrößerung zu Testobjekt / Testperson erfolgt mittelgradig intensiv bzw. schnell, Leine spannt sich nicht
2	Distanzvergrößerung zu Testobjekt / Testperson erfolgt hochgradig intensiv bzw. schnell, Leine spannt sich etwas
1	Flucht, Leine maximal gespannt

b. Kategorie 2: Hund neigt zur Strategie „Distanzverkleinerung“
(submissiv, ohne Angriffsverhalten)

4	Keine Distanzverringierung zu Testobjekt / Testperson, Leine spannt sich nicht
3	Submissive Distanzverringierung zu Testobjekt / Testperson erfolgt mittelgradig intensiv bzw. schnell, Leine spannt sich nicht
2	Submissive Distanzverringierung zu Testobjekt / Testperson erfolgt hochgradig intensiv bzw. schnell, Leine spannt sich etwas
1	Submissive Distanzverringierung zu Testobjekt / Testperson erfolgt maximal intensiv bzw. schnell, Leine spannt sich deutlich

c. Kategorie 3: Hund neigt zur Strategie „Distanzverkleinerung“
(mit Angriffsverhalten)

4	Keine Distanzverringierung zu Testobjekt / Testperson, Leine spannt sich nicht
3	Das Angriffsverhalten des Hundes und somit die Distanzverringierung zu Testobjekt / Testperson erfolgt mittelgradig intensiv bzw. schnell, Leine spannt sich nicht
2	Das Angriffsverhalten des Hundes und somit die Distanzverringierung zu Testobjekt / Testperson erfolgt hochgradig intensiv bzw. schnell, Leine spannt sich etwas
1	Das Angriffsverhalten des Hundes und somit die Distanzverringierung zu Testobjekt / Testperson erfolgt maximal intensiv bzw. schnell, Leine spannt sich deutlich

II. Kopf

1. Kopfhaltung und -richtung

a. Kopfhaltung

4	Normale rassetypische Kopfposition
3	Hund senkt Kopf etwas ab
2	Hund senkt Kopf deutlich ab
1	Hund senkt Kopf maximal ab bzw. hebt den Kopf submissiv in Richtung Testobjekt / Testperson

b. Kopfrichtung

4	Hund dreht Kopf nicht weg von Testobjekt / Testperson
3	Hund dreht Kopf etwas weg von Testobjekt / Testperson
2	Hund dreht Kopf deutlich weg von Testobjekt / Testperson
1	Hund dreht Kopf maximal weg von Testobjekt / Testperson

2. Blickrichtung

a. Kategorie 1: Hund neigt zur Strategie „Blickvermeidung“

4	Keine Blickvermeidung
3	Hund wendet Blick etwas ab von Testobjekt / Testperson
2	Hund wendet Blick deutlich ab von Testobjekt / Testperson
1	Hund wendet Blick maximal ab von Testobjekt / Testperson

b. Kategorie 2: Hund neigt zur Strategie „Anstarren“

4	Kein Anstarren
3	Hund wendet Blick etwas in Richtung Testobjekt / Testperson, Blick ist unstet
2	Hund wendet Blick deutlich in Richtung Testobjekt / Testperson, Blick ist leicht unstet
1	Hund fixiert Testobjekt / Testperson fast durchgehend oder durchgehend

3. Schnauze

a. Mundwinkel

i. Kategorie 1: Mundwinkel eher langgezogen (eher defensives Verhalten) oder neutral

4	Maulspalte rassetypisch normal
3	Maulspalte etwas langgezogen
2	Maulspalte deutlich langgezogen
1	Maulspalte ist maximal langgezogen

ii. Kategorie 2: Mundwinkel eher kurz und rund (eher offensives Verhalten)

4	Mundwinkel rassetypisch normal
3	Mundwinkel etwas kurz und rund
2	Mundwinkel deutlich kurz und rund
1	Mundwinkel sind maximal kurz und rund

b. Lefzen / Hecheln (ohne temperaturabhängige Gründe)

4	Kein Hecheln, Lefzen rassetypisch normal
3	Maul leicht geöffnet / Hund hechelt etwas
2	Maul deutlich geöffnet / Hund hechelt deutlich
1	Maul maximal geöffnet / Hund hechelt heftig

c. Zähne

i. Kategorie 1: Hund zeigt keine Zähne, sondern „Submissive Grin“

4	Hund zeigt kein „Submissive Grin“
3	„Submissive Grin“ etwas vertieft, Mundwinkel etwas nach oben gezogen
2	„Submissive Grin“ deutlich vertieft, Mundwinkel deutlich nach oben gezogen
1	„Submissive Grin“ maximal vertieft, Mundwinkel maximal nach oben gezogen

ii. Kategorie 2: Hund zeigt Zähne

4	Hund zeigt keine Zähne
3	Hund bleckt Zähne etwas
2	Hund bleckt Zähne deutlich
1	Hund versucht zu schnappen bzw. beißen

d. Beschwichtigungssignal „Licking intentions“

4	Hund zeigt keine „Licking intentions“
3	Gelegentliches Über-die-Schnauze-Lecken
2	Deutliches und häufiges Über-die-Schnauze-Lecken
1	Maximales und sehr häufiges Über-die-Schnauze-Lecken

4. Ohren

a. Ohrenstellung

4	Ohrenstellung rassetypisch normal
3	Ohren etwas nach hinten gelegt
2	Ohren deutlich nach hinten gelegt
1	Ohren maximal angelegt

b. Ohrenspiel

4	Kein Ohrenspiel
3	Ohrenspiel etwas zu sehen
2	Ohrenspiel deutlich zu sehen
1	Ohrenspiel maximal

5. Beschwichtigungssignal „Blickvermeidung“

4	Keine Blickvermeidung
3	Geringgradige oder gelegentliche Blickvermeidung
2	Deutliche oder häufige Blickvermeidung
1	Maximale oder sehr häufige Blickvermeidung

6. Augen

4	Augen rassetypisch normal
3	Augen etwas vergrößert
2	Augen deutlich vergrößert
1	Augen weit aufgerissen, ggf. Mydriasis

III. Körperhaltung

4	Gelenke nicht gebeugt, keine optische Verkleinerung
3	Gelenke etwas gebeugt, optische Verkleinerung etwas zu sehen
2	Gelenke deutlich gebeugt, optische Verkleinerung deutlich zu sehen
1	Gelenke maximal gebeugt, optisch größtmögliche Verkleinerung, „Ducken“ / Kriechen / Sich-auf-den-Boden-pressen

IV. Rute

1. Rutenstellung

4	Rutenstellung rassetypisch normal
3	Rute etwas gesenkt
2	Rute deutlich eingezogen
1	Rute maximal eingezogen / unter den Bauch geklemmt

2. Rutenbewegung

3	Leichte Rutenbewegung, Anspannung etwas gesteigert
2	Starke Rutenbewegung, Anspannung deutlich gesteigert
1	Rute wird maximal gewedelt bei maximaler Anspannung

V. Übersprungshandlungen: z.B. Kratzen, Schnuppern, Gähnen, Schmatzen, Pfote heben

4	Hund zeigt keine Übersprungshandlungen
3	Übersprungshandlungen werden gelegentlich gezeigt
2	Übersprungshandlungen werden sehr intensiv oder häufig
1	Übersprungshandlungen werden maximal intensiv oder häufig

VI. Lautäußerungen

3	Lautäußerungen geringgradig
2	Lautäußerungen deutlich
1	Lautäußerungen maximal

Tabelle 5: Rassezugehörigkeit der Testhunde

FCI-Gruppe 1: Hütehunde und Treibhunde (ausgenommen Schweizer Sennenhunde): 18,33%	
Australischer Schäferhund	1
Bearded Collie	1
Langhaariger Pyrenäen-Schäferhund	1
Shetland Sheepdog	1
Weißer Schweizer Schäferhund	1
Mischlinge dieser FCI-Gruppe	6
Summe FCI-Gruppe 1	11
FCI-Gruppe 2: Pinscher und Schnauzer - Molosser - Schweizer Sennenhunde: 11,67%	
Bulldog	1
Deutsche Dogge	1
Deutscher Pinscher	1
Dobermann	1
Mischlinge dieser FCI-Gruppe	3
Summe FCI-Gruppe 2	7
FCI-Gruppe 3: Terrier: 6,67%	
Jack Russell Terrier	3
Parson Russell Terrier	1
Summe FCI-Gruppe 3	4
FCI-Gruppe 4: Dachshunde: 3,33%	
Dachshund	2
Summe FCI-Gruppe 4	2
FCI-Gruppe 5: Spitze und Hunde vom Urtyp: 6,67%	
Shiba	1
Siberian Husky	1
Mischlinge dieser FCI-Gruppe	2
Summe FCI-Gruppe 5	4
FCI-Gruppe 6: Laufhunde, Schweisshunde und verwandte Rassen: 3,33%	
Deutsche Bracke	1
Mischlinge dieser FCI-Gruppe	1
Summe FCI-Gruppe 6	2

FCI-Gruppe 7: Vorstehhunde: 18,33%	
Irischer Roter Setter	1
Kurzhaariger Ungarischer Vorstehhund (Vizsla)	2
Weimaraner	1
Mischlinge dieser FCI-Gruppe	7
Summe FCI-Gruppe 7	11
FCI-Gruppe 8: Apportierhunde - Stöberhunde - Wasserhunde: 3,33%	
Mischlinge dieser FCI-Gruppe	2
Summe FCI-Gruppe 8	2
FCI-Gruppe 9: Gesellschafts- und Begleithunde: 5,00%	
Chinesischer Schopfhund	1
Havanese	1
Mischlinge dieser FCI-Gruppe	1
Summe FCI-Gruppe 9	3
FCI-Gruppe 10: Windhunde: 8,33%	
Irischer Wolfshund	1
Spanischer Windhund	1
Mischlinge dieser FCI-Gruppe	3
Summe FCI-Gruppe 10	5
Sonstige Mischlinge: 15,00%	
Summe Mischlinge	9

Aufgelistet sind die Rassen und FCI-Gruppen der 54 Hunde, deren Verhaltenstests ausgewertet werden konnten.

6 Mischlinge waren Kreuzungen aus jeweils zwei FCI-Rassen unterschiedlicher Gruppen und wurden daher bei beiden FCI-Gruppen eingetragen. Die Prozentzahlen beziehen sich somit auf eine rechnerische Gesamtzahl von 60 Hunden.

Tabelle 6: Vorerkrankung der Testhunde und Befunde der klinischen Untersuchung

Fall	Studienmedikament	Vorerkrankungen	Befunde der klinischen Untersuchung
1	Pexion®		
2	Placebo		
3	Placebo		
4	Pexion®		
5	Pexion®		
6	Pexion®	Daumenkrallen, Durchfall	
7	Placebo		ggr Zahnstein
8	Placebo		
9	Pexion®	Giardien, Bauchschmerzen	
10	Placebo		
11	Placebo	Hüftdysplasie, Vaginitis, Headbobbing	ggr Zahnstein, Vulva gerötet, BCS 4/5, Fell dünn
12	Pexion®	Allergie, Atopie, Zahnfehlstellung	
13	Placebo		
14	Placebo	Blasenentzündung	
15	Pexion®		
16	Pexion®	Aspirationspneumonie, Thoraxerguss, Hämangiom, Histiozytom	
17	Placebo	Futtermittelallergie	Konjunktiven ggr gerötet
18	Placebo	Giardien	
19	Pexion®		BCS 4/5
20	Pexion®		Fell höchstgradig verfilzt
21	Placebo		hgr Zahnstein, UV an der Mamma
22	Placebo	Ohrenentzündung, Lymphknotenschwellung, Durchfall	Ohreninnenseiten ggr gerötet
23	Pexion®	Bauchspeicheldrüsenentzündung, Juckreiz an Pfoten	
24	Pexion®	Bauchspeicheldrüsenentzündung, Magen-Darm-Probleme, niedriger Cortisolwert	mgr Zahnstein
25	Pexion®	Giardien	
26	Placebo		
27	Placebo		
28	Pexion®	Harninkontinenz kastriationsbedingt	
29	Placebo	Durchfall, Wurmbefall	
30	Pexion®	Hypothyreose (no more)	
31	Placebo	Hypothyreose	
32	Pexion®	Demodikose	letztes Drittel des Schwanzes fehlt
33	Placebo		
34	Pexion®	Futtermittelallergie	
35	Placebo	Hypothyreose	ggr Zahnstein
36	Pexion®		hgr Zahnstein
37	Pexion®		
38	Placebo		
39	Placebo	Blasenentzündung	
40	Pexion®		hgr Zahnstein
41	Pexion®		
42	Placebo	Ohrtrandnekrose, Lungenentzündung	
43	Placebo		
44	Pexion®	Hypothyreose	ggr Vorhautentzündung
45	Pexion®	Hypothyreose, Beugesehnenabriss, Gastritis	ggr Zahnstein
46	Placebo	Zwingerhusten, Konjunktivitis	
47	Placebo		
48	Pexion®	Futtermittelallergie, Pankreatitis	hgr Zahnstein
49	Pexion®		Haut an Kinn und Linea alba ggr gerötet
50	Placebo		
51	Pexion®	Gebrochenes Bein	
52	Placebo		
53	Placebo		
54	Pexion®		
55	Placebo		
56	Pexion®		
57	Pexion®	Ohrenentzündung	
58	Placebo	Durchfall, Fellprobleme, Allergie	Haut ggr gerötet am Unterbauch, Fell etwas dünn
59	Placebo	Demodikose	
60	Pexion®	Durchfall, allergisches Asthma	
		30 Hunde mit Vorerkrankungen	17 Hunde mit Befunden

X. DANKSAGUNG

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Dr. Michael Erhard bedanken: Sowohl für die Überlassung meines Themas als auch für die Korrektur und seine Unterstützung jederzeit, vor allem auch prompt dann, wenn ich sie brauchte.

Frau Dr. Angela Bartels möchte ich besonders danken für ihre fachliche Kompetenz, ihre aufmunternden Worte und ihr außerordentliches Engagement. Zu jeder möglichen und unmöglichen Uhrzeit nahm sie sich Zeit, Ohrenstellungen und Blickrichtungen mit mir zu diskutieren.

Herrn Prof. Dr. Reese, Privatdozent an der Tierärztlichen Fakultät der LMU München, möchte ich für viele gute Ideen für die Studienplanung und seine fachkompetente Unterstützung bei der Statistik danken.

Ebenfalls sehr unterstützt bei der Statistik hat mich Herr Odilo Engel der Firma Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH. Er nahm sich Zeit für alle Fragen und war immer wieder Helfer in der Not. Vielen Dank dafür und für viel Geduld.

Allen Mitarbeitern des Lehrstuhls für Tierschutz, Verhaltenskunde, Tierhygiene und Tierhaltung der LMU München möchte ich danken für ihre Nachsicht, wenn wieder einmal der Innenhof blockiert war und außerdem für ihre freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Verhaltenstests. Besonderer Dank hierfür gilt Frau Dr. Angelika Firnkes sowie Frau Sigrid Grad für ihre Hilfe bei diversen Problemen. Ich habe mich bei euch von Anfang an wohl gefühlt.

Für ihre Hilfe bei den Verhaltenstests gilt mein Dank auch allen Praktikantinnen und Praktikanten des Lehrstuhls.

Meiner Chefin Frau Dr. Agnes Braun-Schmidt von der Tierklinik Kelheim danke ich für ihr Verständnis und ihre Hilfe. Sie hat mir nicht nur ganz unkompliziert Räumlichkeiten zur Verfügung gestellt und eine flexible Arbeitszeiteinteilung möglich gemacht, sondern hatte trotz ihrer enormen Auslastung immer ein offenes Ohr für meine Sorgen und Nöte. Vielen Dank für Deine Unterstützung.

Ich danke allen teilnehmenden Hundebesitzern und ihren Hunden für ihr Vertrauen und hoffe, dass sie mittlerweile auf einen guten Weg gefunden haben.

Aufgrund meiner Erfahrungen mit meiner eigenen Hündin aus dem Tierschutz kann ich nachfühlen, wie es ihnen geht. Mit Lilly zu leben und zu arbeiten ist nicht immer leicht, war aber immer Antrieb und Motivation für mich. Und auch wenn sie nie so unkompliziert sein wird wie unser Jerry, ist sie doch etwas ganz Besonderes. Ich bin dankbar für alles, was mich unsere beiden gelehrt haben.

Bis zur Fertigstellung meiner Doktorarbeit war es ein harter Weg. Die Umsetzung dieser komplexen und aufwändigen Studie während meiner Berufstätigkeit war neben der fachlichen auch eine enorme zeitliche und organisatorische Herausforderung, die ich ohne Unterstützung niemals hätte meistern können.

Mehr als mein Dank gilt daher meiner Familie und meinem Ehemann: Meiner Mutter Edeltraud Heß und meinem Vater Josef Heß, die viel auffangen und immer an mich glauben, und meiner Schwester Christina Heß für ihre moralische Unterstützung und Hilfe jederzeit.

René, ich danke Dir für Deine Liebe, Deine unendliche Geduld und vor allem für die Motivation, weiter zu machen.

Danke für alles